

Syphilis bei HIV-Koinfektion
Eine Untersuchung am Beispiel der Bonner HIV-
Kohorte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Johanna Theresa Wesselmann

aus Würselen

2020

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Kurt Rockstroh
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jörg Wenzel

Tag der Mündlichen Prüfung: 04.08.2020

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I – Allgemein Innere Medizin
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Strassburg

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	5
1.	Einleitung	7
1.1	HIV und steigende Inzidenzen anderer STDs	7
1.2	Syphilis	8
1.2.1	Epidemiologie, Transmission und Verlauf	8
1.2.2	Diagnostik	11
1.2.3	Therapie	13
1.2.4	Besonderheiten bei HIV-Patienten	14
1.3	Fragestellung	14
2.	Methoden	15
2.1	Identifikation der Patienten und Einteilung in Kategorien anhand der Luesserologie	15
2.2	Laborparameter der Luespatienten	16
2.3	Statistik	17
3.	Ergebnisse	18
3.1	Demographie und HIV-Parameter des Gesamtkollektivs	18
3.2	Zuordnung HIV-Patienten zu Lueskategorien anhand der Serologie	20
3.3	Personen mit Lues im Beobachtungszeitraum (LK 2)	20
3.3.1	Inzidenz der Luesfälle in der HIV-Kohorte von 2000 bis 2016	20
3.3.2	Demographie und HIV-Parameter der Luespatienten	21
3.3.3	Klinische Symptome	23
3.3.4	Therapie	24
3.3.5	HCV-Koinfektion	24
3.3.6	HBV-Koinfektion	25

3.3.7	Laborwerte im Verlauf	26
3.3.8	Therapieansprechen gemessen an TPPA- und VDRL-Änderungen und Serofast-Status	29
3.4	Vergleich der Titer von Personen mit Lues im Beobachtungszeitraum und Personen, die vor November 2015 eine Lues hatten	34
4.	Diskussion	37
4.1	Demographie und Epidemiologie	37
4.2	Klinische Symptomatik, Screeninguntersuchung und Koinfektionen	38
4.3	Laborparameter	40
4.4	Therapie und Titer im Verlauf	41
4.5	Einschränkungen und mögliche Fehlerquellen	43
5.	Zusammenfassung	45
6.	Abbildungsverzeichnis	46
7.	Tabellenverzeichnis	47
8.	Literaturverzeichnis	48
9.	Danksagung	55

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CRP	C-reaktives Protein
Diag.	Diagnose
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
FU	Follow-up
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
IE	Internationale Einheiten
IQR	Interquartilsabstand
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LK	Lueskategorie
MHA-TP	Mikro Hämagglutination Assay for Treponema pallidum
Mo	Monate
MSM	men who have sex with men
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
RKI	Robert-Koch-Institut
STD	Sexually Transmitted Disease

TPPA	Treponema Pallidum Partikelagglutinationstest
UNAIDS	United Nations Programme on HIV/AIDS
UKB	Uniklinikum Bonn
VDRL	Veneral Disease Research Laboratory
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 HIV und steigende Inzidenzen anderer STDs

Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV) treten in Deutschland trotz Präexpositionsprophylaxe und ständig verbesserter antiretroviraler Therapie (ART) weiterhin auf (RKI, 2017). Insgesamt lebten im Jahr 2016 schätzungsweise 88.400 Menschen mit einer HIV-Infektion in Deutschland, die Zahl der geschätzten Neuinfektionen betrug wie im Jahr 2015 ca. 3100 (RKI, 2017). Die Zahl der Neuinfektionen bei MSM ist in den Jahren 2013 bis 2016 von ca. 2500 auf ca. 2100 gesunken (RKI, 2017). Die europäischen Leitlinien empfehlen seit 2015 eine antiretrovirale Therapie für alle HIV-Patienten, unabhängig von der CD4-Zellzahl (Ryom et al., 2016). Im Jahr 2014 setzte UNAIDS (United Nations Programme on HIV/AIDS) das 90-90-90 Ziel, wonach bis zum Jahr 2020 90 % aller HIV-positiven Patienten weltweit ihren HIV-Status wissen sollen, 90 % dieser eine ART erhalten sollen und 90 % der behandelten Patienten eine HI-Viruslast unter der Nachweisgrenze haben sollen. Diese Strategie soll bis 2030 die AIDS Epidemie beenden (UNAIDS, 2014). In Deutschland wurde im Jahr 2016 dieses Ziel noch nicht erreicht (RKI, 2017): Nur 86 % der HIV-positiven Patienten wissen von ihrer Infektion, 86 % dieser erhalten eine ART (RKI, 2017). Der Anteil der erfolgreich Therapierten mit einer HI-Viruslast unter der Nachweisgrenze lag 2016 mit 93 % bereits über dem Zielwert der UNAIDS (RKI, 2017). Die Grundlagen zur Transmission, Krankheitsverlauf, Diagnostik und Therapie der HIV-Infektion werden im Verlauf der Arbeit als bekannt vorausgesetzt.

Im letzten Jahrzehnt wurden neue Verhaltensweisen bezüglich kondomlosem Sex bei HIV-positiven Patienten beobachtet (Kouyos et al., 2015). Das „Swiss Statement“, welches 2008 veröffentlicht wurde, erlangte viel Aufmerksamkeit in der Öffentlichkeit bezüglich der Debatte, ob HIV unter einer effektiven ART sexuell übertragen werden kann (Vernazza et al., 2008). Es folgten weitere Studien diesbezüglich: In einer Schweizer Studie konnte ein reduziertes Transmissionsrisiko für HIV bei Patienten mit früher ART beobachtet werden (Cohen et al., 2011). Die im Jahr 2016 veröffentlichte Partnerstudie von Rodger et al. (2016) zeigte zudem bedeutsame Ergebnisse: In einer großen Studie mit HIV-serodifferenten heterosexuellen und MSM-Paaren (men who have sex with men),

bei denen je ein Partner HIV-positiv und der andere Partner HIV-negativ war, mit gesammelt 1238 Paarjahren, wurde bei kondomlosem Sex paarintern keine HIV-Transmission beobachtet. Die HIV-1 RNA Viruslast betrug dabei unter 200 Kopien/ml beim HIV-positiven, mit ART therapierten Partner (Rodger et al., 2016). Steigende Inzidenzen der anderen STDs (Sexually Transmitted Diseases) können mit dem vermehrten Verzicht von Kondomen in Zusammenhang gebracht werden (Braun et al., 2014). Vor allem die steigende Zahl der Infektionen mit Syphilis ist wahrscheinlich mit vermehrt kondomlosem Sex verbunden (Braun et al., 2014).

1.2 Syphilis

1.2.1 Epidemiologie, Transmission und Verlauf

Während der letzten Jahre kam es zu einem Anstieg der Inzidenz der venerischen Syphilis in Deutschland. Im Jahr 2015 lag die Inzidenz bei 8,5 Fällen pro 100.000 Einwohner und somit mehr als dreimal so hoch wie im Jahr 2002 mit 2,8 Fällen pro 100.000 Einwohner (RKI, 2016). Seit 2001 das neue Infektionsschutzgesetz in Kraft getreten ist, besteht eine nichtnamentliche Meldepflicht durch die behandelnden Ärzte sowie die angebundenen Labore für Infektionen mit einer Syphilis (Hamouda und Marcus, 2005). Der größte Anteil der Infektionen ist mit 84,7 % im Jahr 2015 bei MSM zu verzeichnen, auch im Jahr 2002 lag der größte Teil mit 85 % bei MSM (RKI, 2016). Es ist eine Ballung der Fälle in Großstädten wie Berlin und Hamburg zu beobachten (RKI, 2016).

Die venerische Syphilis, auch als Lues bezeichnet, ist eine sexuell übertragbare Krankheit, die durch das gramnegative, humanspezifische Bakterium *Treponema pallidum* verursacht wird und der Gruppe der chronisch zyklischen Infektionskrankheiten zuzuordnen ist (WHO, 2016). Sie kann angeboren oder erworben sein, dann meist durch sexuellen Kontakt, möglicherweise jedoch auch durch Bluttransfusion oder Transplantation (WHO, 2016). Die angeborene Form wird im Weiteren nicht näher behandelt. Bei der erworbenen Form werden durch das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) eine frühe und eine späte Syphilis unterschieden, die jeweils vor weniger bzw. mehr als einem Jahr erworben wurde (Janier et al., 2014). Die frühe Lues umfasst Primär- und Sekundärstadium (Stadium I und II), sowie die frühe

latente Syphilis (Janier et al., 2014). Der späten Lues werden das Tertiärstadium (Stadium III) und die späte latente Syphilis zugeordnet (Janier et al., 2014). Das Quartärstadium (Stadium IV) kann gleichzeitig mit den anderen Stadien auftreten (Workowski und Bolan, 2015). Die Einteilung in Stadien dient dem verbesserten Follow-up (FU) und einer dem Stadium angepassten Therapie (Workowski und Bolan, 2015). Die Stadien müssen nicht zwangsläufig in der unten beschriebenen Reihenfolge auftreten und können überlappen (Janier et al., 2014). Nur etwa die Hälfte aller infizierten Patienten zeigt Symptome (RKI, 2007; Workowski und Bolan, 2015). Mit einer Lues infizierte Patienten des Primärstadiums oder des Sekundärstadiums mit mukösen oder genitalen Läsionen weisen eine hohe Infektiösität auf (French, 2007). Durch direkten Kontakt mit *Treponema pallidum* kann dieses über Mikrotraumen ins subkutane Gewebe eintreten (French, 2007). Die Inkubationszeit beträgt meist zwischen 14 und 24 Tagen, kann aber auch 10 bis 90 Tage betragen (RKI, 2007).

Stadium I

Das Primärstadium zeigt die Manifestation an der Inokulationsstelle (AWMF, 2014b). Dort entwickelt sich der Primäraffekt, wobei sich aus einer dunkelroten Macula oder einem Nodulus zunächst eine Erosion, bis hin zu einem schmerzlosen, indurierten Ulkus durum entwickeln kann (AWMF, 2014b). Dessen Vorkommen ist kein besonders sensitiver Marker für eine Syphilisinfektion; DiCarlo und Martin (1997) beschreiben eine Sensitivität von nur 31 %, dafür eine Spezifität von 98 %. Der Primäraffekt tritt meist an den äußeren Geschlechtsorganen auf, möglich sind jedoch auch andere Lokalisationen wie im Anal- oder Oralbereich oder an den Mammillen (AWMF, 2014b). Es folgt eine Lymphangitis auf den Primäraffekt, sowie eine schmerzlose regionale Lymphadenopathie, die Lymphknoten sind derb und fluktuieren nicht (AWMF, 2014b). Die spontane Abheilung des Primäraffektes erfolgt ohne Therapie in der Regel nach vier bis sechs Wochen (RKI, 2007).

Stadium II

Das Sekundärstadium ist durch eine systemische Beteiligung gekennzeichnet (AWMF,

2014b). Vier bis zehn Wochen nach der Infektion kann sich die hämatogene und lymphogene Ausbreitung in Form von Allgemeinsymptomen wie Fieber, Muskel-, Gelenk- und Kopfschmerz, sowie Abgeschlagenheit zeigen, weiterhin kann es zur Polyskleradenitis kommen (AWMF, 2014b). Typisch sind nicht juckende Exantheme, die in einer hohen Variabilität auftreten können, meist jedoch zunächst stammbetont, makulös in Form einer Roseola syphilitica ausgeprägt sind (AWMF, 2014b). Weitere häufige Lokalisationen sind Hand- und Fußflächen, selten treten nekrotische Herde im Rahmen einer Lues maligna auf (AWMF, 2014b). Es werden in den intertriginösen Zonen derbe Papeln beschrieben, die *Treponemae pallida* beinhalten und als *Condylomata lata* bezeichnet werden (AWMF, 2014b; RKI, 2007). Bei manchen Patienten kommt es zum Haarausfall (*Alopecia specifica areolaris*), zu Pigmentveränderungen (*Leucoderma specificum*) oder zur Plauebildung im Mundbereich (AWMF, 2014b). Die beschriebenen Hauterscheinungen können bis zu zwei Jahre bestehen (AWMF, 2014b; RKI, 2007). Weiterhin kann die Lues hepatische Manifestationen oder eine okuläre Beteiligung zeigen (Biotti et al., 2010; Jung et al., 2012; Pratas et al., 2018).

Stadium III

Unbehandelt kann das Stadium II nach einem symptomfreien jahrelangen Latenzstadium in das Tertiärstadium übergehen (RKI, 2007). Dieses kommt heutzutage selten vor, da meist zuvor eine Behandlung erfolgt (RKI, 2007). Es ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Gummen, möglich sind Manifestationen an allen Organen, meist jedoch elastische Hautläsionen, die einen käsig-krümeligen Inhalt entleeren können, sowie von Aneurysmata oder *Mesaortitis luetica* (RKI, 2007).

Stadium IV (Neurosyphilis)

Als Quartärstadium wird die Manifestation der Lues im ZNS zusammengefasst, es kann symptomatisch oder asymptomatisch verlaufen (AWMF, 2014b; RKI, 2007). Im asymptomatischen Fall wird die Diagnose durch eine positive Syphilis-Serologie, eine Proteinerhöhung im Liquor, eine lymphozytäre Pleozytose und/oder einen positiven VDRL-Titer im Liquor gestellt (AWMF, 2014b; RKI, 2007). Zeitlich kann die Neurosyphilis

parallel zu jedem anderen Stadium auftreten (AWMF, 2014b). Tritt sie früh auf, kann sich diese durch akute Wesensveränderungen, Menigitiden, Schlaganfälle, Dysfunktionen der Hirnnerven oder Abnormalitäten des auditorischen oder okulären Systems manifestieren. Bei einem späten Auftreten nach mehreren Jahren bis Jahrzehnten sind progressive Paralysen oder Tabes dorsalis charakteristisch (RKI, 2007; WHO, 2016). Sie können unbehandelt bis zum Tod führen (RKI, 2007; WHO, 2016).

1.2.2 Diagnostik

Ein direkter Nachweis von *Treponema pallidum* ist mit der arbeitsaufwändigen, subjektiven Dunkelfeldmikroskopie möglich, wird jedoch nicht als Standardverfahren eingesetzt, sie weist nur eine Sensitivität von unter 50 % auf (WHO, 2016). Zudem kann beim Vorliegen eines Primäraffekts eine PCR aus gewonnenem Material (Liquor, Blut, Gewebe) gemacht werden, auch diese ist kein Standard (AWMF, 2014b; Workowski und Bolan, 2015). Ein direkter Test ist durch die Direkte Immunfluoreszenz (DFA) möglich, die eine höhere Sensitivität als die Dunkelfeldmikroskopie zeigt. Die Standardmethode zum Nachweis einer Luesinfektion kombiniert nicht-treponemenspezifische und treponemenspezifische Tests (AWMF, 2014b; Janier et al., 2014; Workowski und Bolan, 2015). Sie können nicht zwischen venerischer und nicht-venerischer Syphilis unterscheiden, dies muss durch Anamnese und Klinik erfolgen (AWMF, 2014b). Als Suchtest werden zunächst treponemenspezifische Tests angewendet (AWMF, 2014b; Janier et al., 2014; Workowski und Bolan, 2015). Zu den treponemenspezifischen Tests zählen der TPPA (Treponema pallidum Partikelagglutinationstest), der TPHA (Treponema pallidum Hämagglutinationstest), der MHA-TP (Mikro Hämagglutination Assay for Treponema pallidum), der FTA-abs Test (Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest) und EIA (Enzyme-linked-immunosorbent-assay) (AWMF, 2014b). Beim untersuchten Patientenkollektiv wurden die serologischen Tests TPPA und VDRL durchgeführt. Der treponemenspezifische TPPA-Test basiert auf dem Nachweis von treponemenspezifischen Antikörpern (AWMF, 2014b). Er wird zwei bis drei Wochen nach Infektion positiv (AWMF, 2014b). Aufgrund eines positiven TPPA-Tests kann nicht zwischen einer aktiven und einer bereits behandelten Syphilis-Infektion unterschieden werden (AWMF, 2014b). Nach der Therapie kann es zu einem erneuten Anstieg des

TPPA kommen (Bosshard et al., 2013). Bei 85 % der Patienten bleibt der TPPA-Titer auch nach Therapie lebenslang positiv, (WHO, 2016) wird er seronegativ, wird dies als Seroreversion bezeichnet. Nicht-treponemenspezifische Tests, wie der VDRL-Test (Venereal Disease Research Laboratory) und der RPR-Test (Rapid Plasma Reagin), beruhen auf dem quantitativen Nachweis von IgM- und IgG-Antikörpern gegen eine komplexe Antigenstruktur aus Cardiolipin, Lecithin und Cholesterol, die in der Zellwand von Treponemen vorkommen, jedoch auch in Mitochondrienmembranen (Janier et al., 2014). Sie dienen als Bestätigungstest, erlauben eine quantitative Beurteilung der Krankheitsaktivität und dienen als Verlaufsmarker (Janier et al., 2014). Es können falsch-positive Ergebnisse auftreten, assoziiert mit HIV, anderen Infektionserkrankungen, Autoimmunerkrankungen, intravenösem Drogenabusus und Schwangerschaft (Nandwani und Evans, 1995). Der VDRL-Titer wird ca. vier bis sechs Wochen nach der Luesinfektion positiv (AWMF, 2014b; Janier et al., 2014). Ihre Höhe korreliert mit der Krankheitsaktivität und ist somit für die Messung des Therapieansprechens geeignet, Syphilisinfektionen in sehr frühen Stadien werden eventuell nicht erfasst (AWMF, 2014b; Janier et al., 2014). Nach der Therapie fallen die nicht-treponemenspezifischen Tests ab und können sogar nicht mehr reaktiv werden, dies wird als Seroreversion definiert (Workowski und Bolan, 2015). Ein 4-facher Titerabfall bzw. ein Abfall um zwei oder mehr Verdünnungsstufen (bspw. von 1:32 auf 1:8) innerhalb eines Jahres bei Patienten mit früher Syphilis und innerhalb von zwei Jahren bei Patienten mit später Syphilis gilt als Hinweis für eine erfolgreiche Therapie (Workowski und Bolan, 2015). Kommt es zu keinem 4-fachen Titerabfall im oben beschriebenen Zeitraum, sollte ein Therapieversagen in Erwägung gezogen werden (Workowski und Bolan, 2015). Es ist jedoch möglich, dass positive nicht-treponemenspezifische Titer trotz erfolgreicher Therapie für lange Zeit persistieren, dies wird als „Serofast-Reaktion“ bezeichnet (Workowski und Bolan, 2015). Kommt es zu einem erneuten VDRL-Titeranstieg um zwei oder mehr Verdünnungsstufen, anhaltend über zwei Wochen, kann eine Reinfektion vermutet werden (Workowski und Bolan, 2015).

Schnelltests sind in der Entwicklung; Sie bieten den Vorteil von Diagnose und möglicher Therapie am selben Tag, werden jedoch aufgrund einer geringeren Spezifität und Sensitivität noch nicht empfohlen (WHO, 2016). Zur Untersuchung einer Neurosyphilis ist eine Liquoruntersuchung notwendig, sie sollte bei allen Patienten mit neurologischen, okulären oder aurikulären Symptomen und bei Patienten im Tertiärstadium durchgeführt

werden (Janier et al., 2014). Weiterhin kann eine Liquoruntersuchung bei asymptomatischen Patienten indiziert sein, wenn ein Therapieversagen vorliegt, im Fall einer alternativen Behandlung einer späten Syphilis bspw. mit Tetrazyklinen oder bei HIV-positiven Patienten mit einer späten Syphilis und CD4-Zellzahl $\leq 350/\mu\text{l}$ und/oder einem Serum-VDRL $>1:32$ (Janier et al., 2014). Der Liquoruntersuchung folgt die Bestimmung eines spezifischen Antikörperindex (AWMF, 2014b).

1.2.3 Therapie

Die Therapie der Syphilis erfolgt stadienabhängig und in Abhängigkeit von Mitbeteiligung des Zentralnervensystems (AWMF, 2014b). Eine Frühsyphilis wird in der Regel mit einer einmaligen Gabe von 2,4 Millionen IE Benzathin-Benzylpenicillin (Tardocillin®) i.m. behandelt (AWMF, 2014b). Eine dreimalige Gabe zeigte in aktuellen Studien keinen Vorteil (Andrade et al., 2017; Costa-Silva et al., 2016). Bei einer Penicillinallergie kann auf Doxycyclin 2x100 mg per os pro Tag über 14 Tage oder Erythromycin 4x0,5 mg zurückgegriffen werden (AWMF, 2014b). Eine Alternative bietet die Behandlung mit Ceftriaxon 2 mg i.v. pro Tag oder Benzathin-Benzylpenicillin i.v. über 10 Tage (AWMF, 2014b).

Eine Spätsyphilis wird in der Regel im wöchentlichen Abstand mit einer dreimaligen Gabe von 2,4 Millionen IE Benzathin-Benzylpenicillin i.m. behandelt (AWMF, 2014b). Bei einer Penicillinallergie kann die Behandlung mit Doxycyclin oder Erythromycin doppelt so lange wie bei der Frühsyphilis, also über 28 Tage, erfolgen (AWMF, 2014b). Intravenös kann über 14 Tage eine Behandlung mit Ceftriaxon 2 mg pro Tag oder Benzathin-Benzylpenicillin erfolgen (AWMF, 2014b). Eine Neurosyphilis wird mit 4x6 Millionen (andere Schemata: 5x5 Millionen oder 3x10 Millionen) IE Penicillin G über 10-14 Tage i.v. therapiert (AWMF, 2014b). Alternativ kann auch die Neurosyphilis mit 2 g/Tag Ceftriaxon i.v. über zwei Wochen behandelt werden (AWMF, 2014b). Therapie der zweiten Wahl ist ebenfalls Doxycyclin peroral in der oben beschriebenen Dosierung über 28 Tage (AWMF, 2014b).

1.2.4 Besonderheiten bei HIV-Patienten

Der Verlauf der Syphilis wird bei HIV-positiven Patienten wie bei HIV-negativen Patienten in dieselben Stadien eingeteilt (AWMF, 2014b). Das Primärstadium kann bei HIV-positiven Patienten etwas anders verlaufen (AWMF, 2014b). Es wird das Auftreten von multiplen Ulcera beschrieben, die Ulzeration kann ausgeprägter und die Inkubationszeit kürzer sein (AWMF, 2014b). Es werden häufiger eine Lues maligna und eine Neurosyphilis beobachtet (RKI, 2007). Die Durchführung und Interpretation der serologischen Tests erfolgt für HIV-positive Patienten wie für HIV-negative Patienten, es können jedoch höhere oder schwankende serologische Titer auftreten sowie ein höherer Serofast-Anteil (Workowski and Bolan, 2015). Als Serofast-Reaktion werden trotz erfolgreicher Therapie für lange Zeit auf hohem positivem Niveau persistierende nicht-treponemenspezifische Titer (VDRL) bezeichnet (Workowski and Bolan, 2015). Das Centers for Disease Control and Prevention (CDC) empfehlen ein engmaschigeres Follow-up alle drei Monate (Workowski and Bolan, 2015). Die Therapie erfolgt in der Regel wie bei HIV-negativen Patienten (AWMF, 2014b).

1.3 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es Syphilisinfektionen der Bonner HIV-Kohorte im Beobachtungszeitraum bezüglich ihrer Inzidenz, besonderer demographischer Aufstellung, Symptomatik und Therapie, Vorliegen von Hepatitis-Koinfektionen, laborparametrischer Veränderungen, sowie diagnostischer Titerwerte unter anderem zur Messung des Therapieerfolges zu untersuchen. Es soll die Häufigkeit von Therapieversagen, Serofast-Status und die Entwicklung der treponemenspezifischen und nicht-treponemenspezifischen Titer erfasst werden. Diese sollen in Relation zur bekannten Literatur gesetzt werden. Zudem soll eine Empfehlung entwickelt werden, für welche Patientengruppe der HIV-positiven Patienten ein Screening auf Syphilis sinnvoll und relevant ist, und wie häufig sinnvollerweise dieses Screening durchgeführt werden sollte.

2. Methoden

2.1 Identifikation der Patienten und Einteilung in Kategorien anhand der Lues-serologie

In dieser retrospektiven Arbeit sind alle HIV-positiven Patienten, die von November 2015 bis Anfang Mai 2017 in der Immunologischen Ambulanz in Bonn klinisch und serologisch auf Syphilis untersucht wurden, erfasst. Die Diagnose wurde serologisch gestellt. Die Titer wurden im Institut für Mikrobiologie des Uniklinikums Bonn (UKB) bestimmt. Es wurde zunächst der TPPA-Titer mit Hilfe des SERODIA[®]-TP-PA Kit (Fujirebio) bestimmt, war dieser positiv, wurde die Bestimmung des VDRL-Titers (RPR 500) der Firma Bio-Rad der gleichen Serumprobe nachgefordert. Aufgrund der hohen Spezifität kommt der TPPA-Test als Suchtest zum Einsatz, dieser fällt positiv aus bei Titerwerten $\geq 1:80$, der VDRL fällt positiv aus bei Titerwerten $\geq 1:4$. Die Bestimmung des TPPA erfolgte bei MSM alle drei Monate, bei Erstvorstellung bei allen Männern und Frauen, sowie bei Frauen und heterosexuellen Männern mit vorherigem negativem TPPA nach Ermessen des behandelnden Arztes. Die Patienten werden in dieser Arbeit anhand der Luesserologie in drei Kategorien eingeteilt: Lueskategorie 1 (LK 1) bezeichnet die Patienten, die nie eine Lues gehabt haben, sie zeigen einen negativen TPPA-Titer. Der Lueskategorie 2 (LK 2) sind die Patienten mit einer aktiven Lues im Beobachtungszeitraum zugeordnet. Sie zeigen einen positiven TPPA, sowie einen $\text{VDRL} \geq 1:4$ oder im Falle einer Reinfektion eine Zunahme um ≥ 2 VDRL-Titerstufen. In die Lueskategorie 3 (LK 3) fallen die Patienten, die vor November 2015 eine Luesinfektion gehabt haben, sich aber im Beobachtungszeitraum nicht reinfiziert haben. Sie zeigen einen positiven TPPA-Titer und einen VDRL-Titer, der nicht den Kriterien der LK 2 entspricht.

Folgende Daten wurden aus den elektronischen Krankenhausinformationssystemen ORBIS[®] und MEDEORA[®] entnommen. Für alle Patienten wurde Folgendes erhoben: Alter am 23.11.2017, Geschlecht, Ethnie und Herkunftsland. Bezüglich der HIV-Erkrankung wurde das Transmissionsrisiko erfasst, angegeben wurden sexuelle Orientierung (homo-/bisexuell, heterosexuell), Herkunft aus einem HIV-Hochprävalenzgebiet (Pattern), intravenöser Drogengebrauch, Hämophilie, Bluttransfusion, berufliche Exposition oder prä-/postnatale Infektion. Des Weiteren wurde das aktuelle CDC Stadium dokumentiert.

Die Einnahme einer antiretroviralen Therapie (ART) wurde erfasst, sowie die HI-Viruslast. Diese wurde im Institut für Virologie des UKB mit Hilfe des quantitativen m2000 RealTime PCR-Systems (Abbott) nachgewiesen, Nachweisgrenze war dabei 40 HIV-1-RNA Kopien/ml. Die Dauer der HIV-Infektion in Jahren wurde am 23.11.2017 berechnet. Weiterhin wurden bei allen Patienten die zuletzt dokumentierten Werte der absoluten CD4-Zellzahl pro μ l und die CD4/CD8-Ratio ausgewertet.

2.2 Laborparameter der Luespatienten

Zusätzlich zu den oben genannten Parametern wurde für die Patienten mit einer Luesinfektion im Beobachtungszeitraum Folgendes untersucht: Klinische Symptome wurden durch die Ärzte der Immunologischen Ambulanz festgestellt und die Therapie der Luesinfektion dokumentiert. Es wurden für die Patienten der LK 2 TPPA-Titerwerte und VDRL-Titerwerte zu den Zeitpunkten 3-6 Monate vor Diagnose, bei Diagnose, 3-6 Monate nach Diagnose und 9-12 Monate nach Diagnose erhoben. Zu den drei Zeitpunkten 3-6 Monate vor Diagnose, bei Diagnose und 3-6 Monate nach Diagnose sind die folgenden Laborwerte im Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie (Zentrallabor) untersucht worden:

Serologische Laborparameter:

Kreatinin (mg/dl): Referenzbereich Männer: 0,7-1,3; Frauen: 0,5-0,9

GFR (glomeruläre Filtrationsrate) (ml/min): Referenzbereich >70

Gamma-GT (U/l): Referenzbereich Männer <60; Frauen <40

GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) (U/l): Referenzbereich: Männer <50; Frauen <35

GOT (Glutamat-Oxalat-Transaminase) (U/l): Referenzbereich: Männer <50; Frauen <35

LDH (Laktat-Dehydrogenase) (U/l): Referenzbereich: <248

CRP (C-reaktives Protein) (mg/l): Referenzbereich 0-3

Hb (Hämoglobin) (g/dl): Referenzbereich Männer: 13,5-17,2; Frauen: 12-15,4

Leukozyten (G/l): Referenzbereich 3,9-10,2

Immunologische Laborparameter:

CD4-Zellzahl, relativ (%): Referenzbereich 33-58

CD4-Zellzahl, absolut (n/ μ l): Referenzbereich 404-1612

CD8-Zellzahl, relativ (%): Referenzbereich 13-39

CD8-Zellzahl, absolut (n/ μ l): Referenzbereich 220-1129

CD4/CD8-Ratio

Koinfektionen mit Hepatitis B und Hepatitis C wurden am Institut für Virologie des UKB wie folgt untersucht: Die Antikörperbestimmungen Anti-HBc, Anti-HBs, Anti-HCV, sowie die Bestimmung des HBs-Antigens erfolgten mit dem i2000SR System der Firma Architect. Zur quantitativen Bestimmung von HCV-RNA wurde der m2000 RealTime Assay der Firma Abbott verwendet.

2.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software IBM® SPSS® Statistics 25. Standardverfahren der deskriptiven und analytischen Statistik wurden verwendet. Beim Vergleich der Laborparameter im Verlauf (siehe Tab. 3) wurden die oben aufgelisteten Laborwerte zu den Zeitpunkten 3-6 Monate vor der Diagnose und bei Diagnosestellung und des Weiteren die Laborwerte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und 3-6 Monate nach der Diagnose verglichen. Hierfür wurde zunächst die Normalverteilung als Voraussetzung für einen gepaarten t-Test geprüft. Wurde eine Normalverteilung festgestellt, wurde ein gepaarter t-Test durchgeführt, waren die Werte nicht normalverteilt, wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Test durchgeführt. Ein Alphafehler von 0,05 wurde angenommen. Signifikante Unterschiede werden in den Diagrammen mit * gekennzeichnet.

3. Ergebnisse

Im Zeitraum von November 2015 bis Anfang Mai 2017 wurden 859 HIV-positive Patienten in der Immunologischen Ambulanz des Uniklinikums Bonn auf Syphilis untersucht.

3.1 Demographie und HIV-Parameter des Gesamtkollektivs

In Tab. 1 sind die Demographie des Gesamtkollektivs sowie einige HIV-Parameter dargestellt. Der Großteil der gescreeenten Patienten war männlich (84,2 %), ein Patient transsexuell und der übrige Teil weiblich (15,7 %). Das mittlere Alter betrug 49 Jahre (IQR 40-56 Jahre). Die meisten Patienten waren kaukasisch (81,4 %), 10,5 % afro-amerikanisch, 5,6 % asiatisch, 1,6 % hispanisch, bei acht Patienten (0,9 %) ist die Ethnie unbekannt. 71,2 % des Kollektivs kommen aus Deutschland, die anderen etwa zu gleichen Teilen aus anderen Ländern Europas (7,8 %), Afrikas (9,8 %) und Asiens (8 %), sowie wenige aus Nord- (1,2 %) oder Südamerika (1 %), bei acht Patienten ist kein Herkunftsland bekannt. Bei der Betrachtung der angegebenen Transmissionsrisiken für HIV (bei 783 Patienten bekannt) fällt auf, dass deutlich mehr als die Hälfte dieser Personen (62,7%) eine Homo- oder Bisexualität angaben und 18,8 % heterosexuell sind. Unter den Personen, deren Transmissionsrisiko bekannt ist, gaben diesbezüglich weiterhin 9,3 % eine Herkunft aus einem Hochprävalenzgebiet (Pattern), 6,3 % intravenösen Drogengebrauch, 1,5 % Hämophilie, 0,6 % erfolgte Bluttransfusionen, 0,6 % prä- oder postnatale Infektionen, sowie ein Patient (0,1 %) eine berufliche Exposition an. Im November 2017 lag die Erstdiagnose der HIV-Infektion im Median 11 Jahre zurück (IQR 5-18 Jahre). Eine Einteilung nach dem CDC-Stadium konnte bei 747 Personen erfolgen: 56,6 % sind dem Stadium A, 21,3 % dem Stadium B und 22,1 % dem Stadium C zuzuordnen. Bei 112 Patienten ist das CDC-Stadium nicht bekannt. Fast alle Patienten erhalten eine HIV-Therapie mit ART (99,1 %), nur 0,9 % nicht, bei 13 Patienten liegen keine Informationen vor. Ähnlich hoch ist der Anteil der Personen mit einer HIV-RNA Viruslast unter der Nachweisgrenze von 40 Kopien/ml mit 91,5 %, 8,5 % haben eine Viruslast >40 Kopien/ml. Betrachtet man nur die Patienten mit ART, liegt die Viruslast bei 93,7 % unter der Nachweisgrenze. Die CD4-Zellzahl betrug im Median 618,5 pro μ l (IQR 437,75-805,25 pro μ l). Für die CD4/CD8-Ratio lag der Median bei 0,74 (IQR 0,50-1,06).

Tab. 1: Demographie und HIV-Parameter des Gesamtkollektivs

Zahl Gesamtkollektiv	859		
Alter, Median, IQR	49	40-56	
Geschlecht n, %			
Männlich	723	84,2	
Weiblich	135	15,7	
Transsexuell	1	0,1	
Ethnie n, %			
Kaukasisch	699	81,4	
Asiatisch	48	5,6	
afro-amerikanisch	90	10,5	
Hispanisch	14	1,6	
andere/unbekannt	8	0,9	
Herkunft n, %			
Deutschland	612	71,2	
Europa	67	7,8	
Afrika	84	9,8	
Asien	69	8	
Nordamerika	10	1,2	
Südamerika	9	1	
Unbekannt	8	0,9	
HIV-Transmissionsrisiko n, %, gültige %			
Heterosexuell	147	17,1	18,8
homo-/bisexuell	491	57,2	62,7
Pattern	73	8,5	9,3
i.v. Drogengebrauch	49	5,7	6,3
Hämophilie	12	1,4	1,5
Bluttransfusion	5	0,6	0,6
berufliche Exposition	1	0,1	0,1
prä-/postnatale Infektion	5	0,6	0,6
Unbekannt	76	8,8	X
CDC-Stadium n, %, gültige %			
A	423	49,2	56,6
B	159	18,5	21,3
C	165	19,2	22,1
Unbekannt	112	13	X
ART n, %, gültige %			
keine ART	8	0,9	0,9
erfolgte ART	838	97,6	99,1
Unbekannt	13	1,5	X
Dauer der HIV-Infektion in Jahren, Median, IQR	11	5-18	

HIV-RNA n, %, gültige %			
≤ 40 Kopien/ml	785	91,4	91,5
> 40 Kopien/ml	73	8,5	8,5
Unbekannt	1	0,1	X
CD4 Zellzahl absolut/μl, Median, IQR			
	618,5	437,8-805,3	
CD4/CD8-Ratio, Median, IQR			
	0,74	0,50-1,06	

3.2 Zuordnung HIV-Patienten zu Lueskategorien anhand der Serologie

Bei den 859 untersuchten Patienten sind nach den oben genannten Kriterien 569 Patienten (66,2 %) der LK 1 zuzuordnen, 43 Patienten (5 %) der LK 2 und 244 Patienten (28,4 %) der LK 3. Bei drei Patienten ist die Zuordnung zu einer der Kategorien nicht möglich. Die ermittelte Inzidenz für Syphilis im Beobachtungszeitraum liegt somit bei 5 % (43/859).

3.3 Personen mit Lues im Beobachtungszeitraum (LK 2)

3.3.1 Inzidenz der Luesfälle in der HIV-Kohorte von 2000 bis 2016

Im Jahr 2016 lag die Zahl der Lues-Fälle bei 31, im Vergleich zum Jahr 2010 waren dies mehr als doppelt so viele (s. Abb. 1). In den Jahren 2000 bis 2010 konnten in der HIV-Kohorte der Immunologischen Ambulanz, untersucht in der Dissertation von Johanna Klier, in keinem Jahr ansatzweise so viele Fälle wie 2016 beobachtet werden (Klier, 2014).

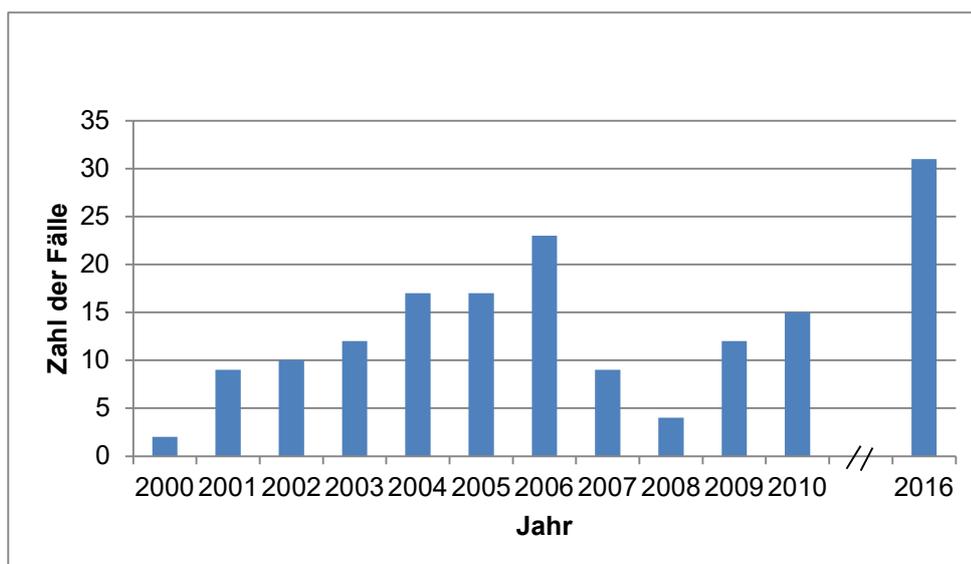


Abb. 1: Anzahl der Luesfälle pro Jahr in der Bonner HIV-Kohorte von 2000 bis 2016

3.3.2 Demographie und HIV-Parameter der Luespatienten

Im Beobachtungszeitraum konnten 46 Syphilisinfektionen bei 43 Patienten festgestellt werden. Bei drei Patienten kam es zu einer Reinfektion innerhalb eines Jahres. Im Folgenden werden jeweils nur die ersten Infektionen dieser drei Patienten im Beobachtungszeitraum in der Auswertung berücksichtigt. Von 33 der 43 Patienten waren TPPA-Werte bereits vor der Diagnose im Beobachtungszeitraum bekannt. 25 dieser Personen (75,8 %) hatten bereits eine Lues durchgemacht, erkennbar an einem positiven TPPA.

In Tab. 2 ist die Demographie der Luespatienten sowie einige HIV-Parameter dargestellt. Die Patienten mit einer Lues von November 2015 bis Anfang Mai 2017 waren ausschließlich männlich. Das mittlere Alter betrug 44 Jahre (IQR 38-57 Jahre). Die meisten Personen waren kaukasisch (76,7 %), 11,6 % asiatisch, ein Mann (2,3 %) war afro-amerikanisch und drei (7 %) hispanisch. Bei einer Person ist die Ethnie nicht bekannt. Es fällt kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung der Ethnie zu den HIV-Patienten der LK 1 auf. Ein ähnlich hoher Anteil der Luespatienten (72,1 %) kommt wie beim Gesamtkollektiv der HIV-Patienten aus Deutschland. Bei einer Person ist die Herkunft nicht bekannt, fünf (11,6 %) sind asiatischer, vier (9,3 %) südamerikanischer und zwei Patienten (4,7 %) europäischer Herkunft (ausgenommen Deutschland). Fünf der Luespatienten gaben kein mögliches HIV-Transmissionsrisiko an. Bis auf einen heterosexuellen Patienten sind alle Patienten der LK 2 MSM (97,4 %). Ein deutlicher Unterschied zu den Patienten der LK 1 ist zu beobachten, weniger als die Hälfte (49,9 %) dieser gab Homo-/Bisexualität als Transmissionsrisiko an. Andere oben aufgeführte Risiken (intravenöser Drogenmissbrauch, Hämophilie, Herkunft aus einem HIV-Hochprävalenzgebiet (Pattern) etc.) sind zu 24,8 % bei Personen der LK 1 festzustellen, weiterhin sind 25,3 % heterosexuell. Die Personen mit einer Syphilis im Beobachtungszeitraum, deren CDC-Stadium bekannt ist (n=747), sind zum Großteil mit 76,5 % dem Stadium A zuzuordnen. 8,8 % haben eine HIV- Infektion des Stadiums B und 14,7 % des Stadiums C. Die Erstdiagnose der HIV-Infektion liegt im Median 9 Jahre (IQR 5,75-15,25 Jahre) zurück. Bei den Patienten der LK 1 liegt die Erstdiagnose im Median zwei Jahre länger zurück (Median 11 Jahre, IQR 4-18,5 Jahre). Es ist bei einer Person nicht bekannt, ob eine ART erfolgte, die anderen 42 Patienten waren zu 100 % mit ART

therapiert. Des Weiteren lag die Viruslast bei 93,1 % der Luespatienten unter der Nachweisgrenze von 40 HIV-RNA Kopien/ml, nur bei zweien (4,6 %) darüber, bei einer Person (2,3 %) liegen keine Informationen vor.

Tab. 2: Demographie und HIV-Parameter der Luespatienten

Luespatienten (LK 2)	43		
Alter, Median, IQR	44	38-57	
Geschlecht n, %			
Männlich	43	100	
Weiblich	0	0	
Transsexuell	0	0	
Ethnie n, %			
Kaukasisch	33	76,7	
Asiatisch	5	11,6	
afro-amerikanisch	1	2,3	
Hispanisch	3	7	
andere/unbekannt	1	2,3	
Herkunft n, %			
Deutschland	31	72,1	
Europa	2	4,7	
Afrika	0	0	
Asien	5	11,6	
Nordamerika	0	0	
Südamerika	4	9,3	
Unbekannt	1	2,3	
HIV-Transmissionsrisiko n, %, gültige %			
Heterosexuell	1	2,3	2,6
homo-/bisexuell	37	86,0	97,4
Pattern	0	0	0
i.v. Drogengebrauch	0	0	0
Hämophilie	0	0	0
Bluttransfusion	0	0	0
berufliche Exposition	0	0	0
prä-/postnatale Infektion	0	0	0
Unbekannt	5	11,7	X
CDC-Stadium n, %, gültige %			
A	26	60,5	76,5
B	3	7	8,8
C	5	11,6	14,7
Unbekannt	9	20,9	X

ART n, %, gültige %			
keine ART	0	0	0
erfolgte ART	42	97,7	100
Unbekannt	1	2,3	X
Dauer der HIV-Infektion in Jahren, Median, IQR			
	9	5,75-15,25	
HIV-RNA n, %, gültige %			
≤ 40 Kopien/ml	40	93,1	95,2
> 40 Kopien/ml	2	4,6	4,8
Unbekannt	1	2,3	X

3.3.3 Klinische Symptome

Mehr als die Hälfte (n=26, 63 %) der Luespatienten wiesen keinerlei klinische Symptome auf und wurden nur durch routinemäßige serologische Kontrollen auffällig. Das häufigste Symptom war ein Exanthem (n=7), bei zwei dieser Patienten an den Händen. Ulcera, die als typische Symptome des Primärstadiums beschrieben werden, waren bei drei Patienten vorhanden, bei zwei Personen am Penis und bei einem im Analbereich. Zwei Patienten fielen durch eine Urethritis auf. Eine okuläre Manifestation trat bei drei Patienten in Form einer Uveitis auf. Bei zwei Patienten liegen keine Informationen über eine Symptomatik vor, diese sind in der folgenden Abb. nicht erfasst. (siehe Abb. 3) Es kann ein signifikanter Zusammenhang zwischen VDRL-Titerstufe zum Diagnosezeitpunkt und dem Auftreten von Symptomen festgestellt werden ($p = 0,029$), je höher die Titer waren, desto höher war die Wahrscheinlichkeit für Symptome.

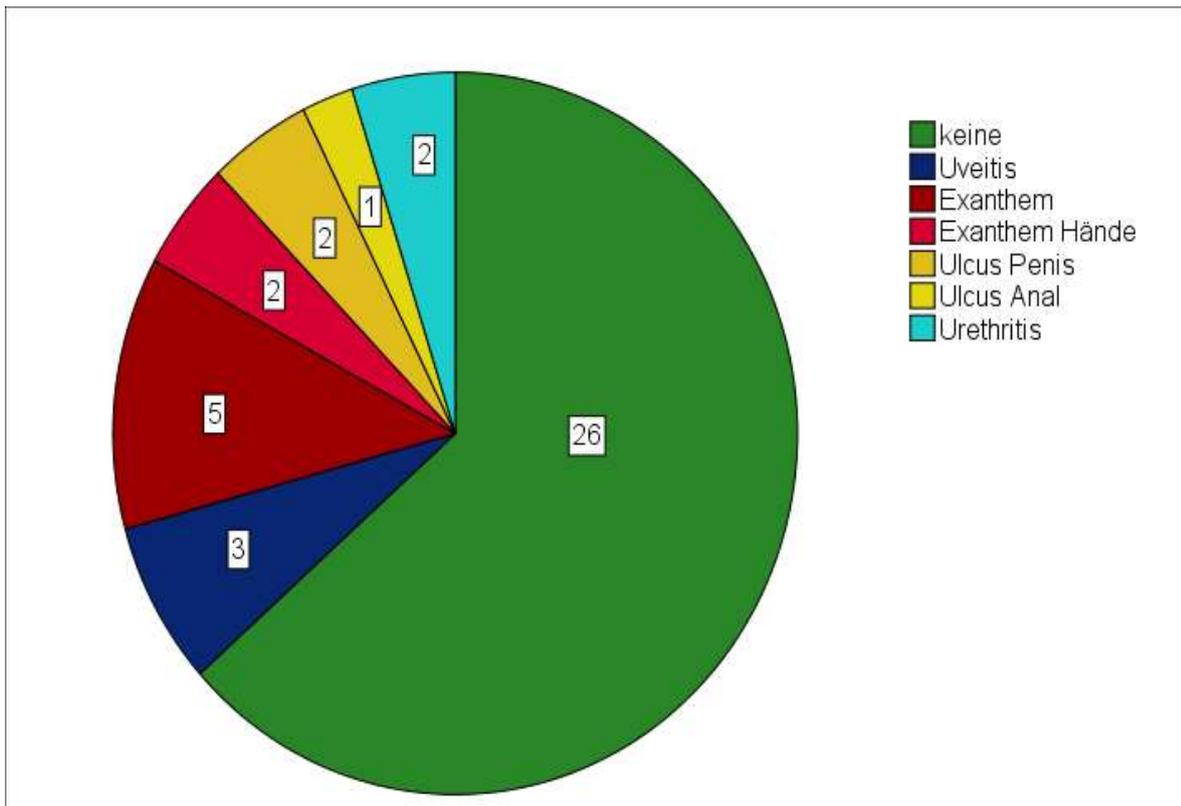


Abb. 3: Klinische Symptome bei Diagnose der Lues (n=41)

3.3.4 Therapie

Die Therapie erfolgte bei den meisten Patienten einmalig mit Tardocillin® 2,4 Millionen IE i.m. (n=30). Drei Patienten erhielten dreimalig Tardocillin® 2,4 Millionen IE i.m.. Die beiden Patienten mit Urethritis, sowie ein Patient mit einem Exanthem wurden mit Doxycyclin 2x100 mg per os für 14 Tage therapiert. Die drei Patienten mit Uveitis erhielten eine intravenöse Therapie mit 2 mg Ceftriaxon pro Tag über zwei Wochen. Über die Therapie von drei Patienten liegen keine Informationen vor.

3.3.5 HCV-Koinfektion

Es erfolgte die Überprüfung einer möglichen Koinfektion mit Hepatitis C. Bei 7 der 43 Syphilispatienten (16,2 %) lagen keine Daten diesbezüglich vor. Diese sind im Folgenden nicht berücksichtigt. Beim größten Teil der Patienten konnte kein Kontakt mit dem Hepatitis C Virus nachgewiesen werden (n=27, 75 %). Fünf der Patienten (13,9 %) hatten im beschriebenen Zeitraum eine akute oder chronische Hepatitis C Infektion. Bei vier

Patienten (11,1 %) konnte eine ausgeheilte Hepatitis C (Anti-HCV positiv, HCV-RNA negativ) serologisch nachgewiesen werden. (siehe Abb. 4)

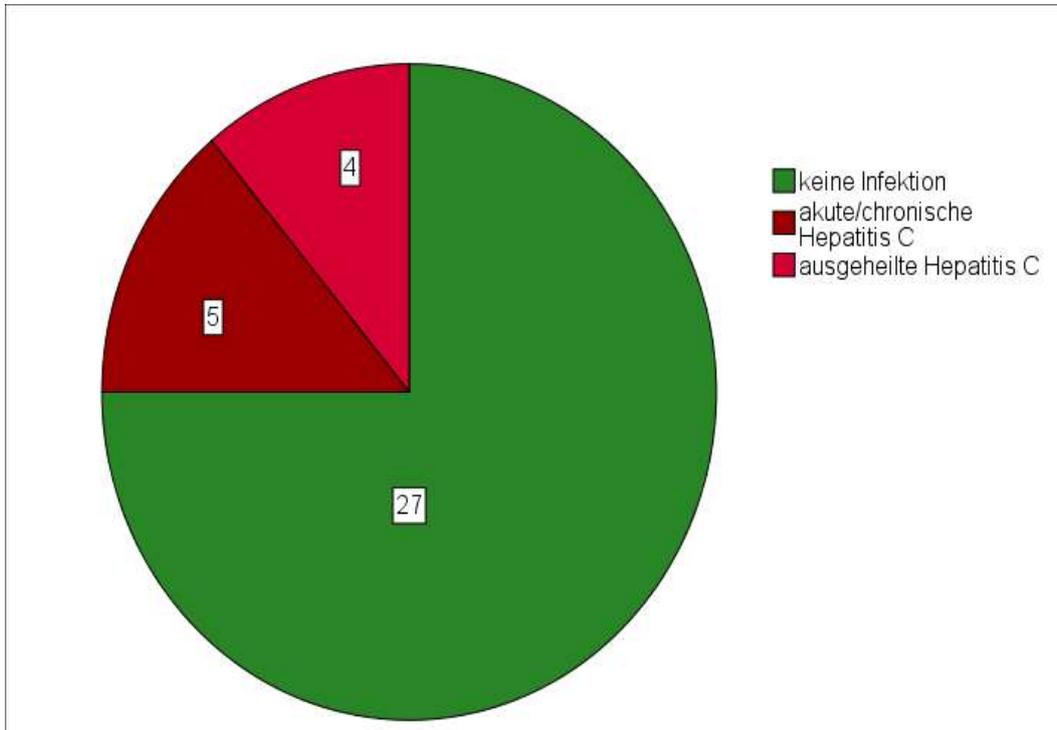


Abb. 4: Vorkommen einer HCV Koinfektion bei Luespatienten (n=36)

3.3.6 HBV-Koinfektion

Eine Koinfektion mit Hepatitis B liegt weit häufiger vor als mit dem HCV. Es liegen für drei Patienten keine Informationen vor, im Folgenden sind diese nicht berücksichtigt. Bei 47,5 % der Patienten der LK 2 kann ein stattgefundener Kontakt mit dem HBV nachgewiesen werden, bei dem Großteil dieser ist eine durchgemachte, ausgeheilte Hepatitis B festzustellen (30,0 %), 10,0 % zeigten im Beobachtungszeitraum eine akute oder chronische Infektion mit HBV. Bei drei Patienten (7,5 %) ist nur Anti-HBc positiv, Anti-HBs und HBs-Antigen sind negativ. Bei 45,0 % kann eine erfolgreiche Impfung (n=18) festgestellt werden. Drei Patienten (7,5 %) sind nicht geimpft und hatten nie eine Infektion mit Hepatitis B. Die Impfquote, ausgenommen der Patienten mit durchgemachter Infektion, liegt bei 85,7 %. (siehe Abb. 4)

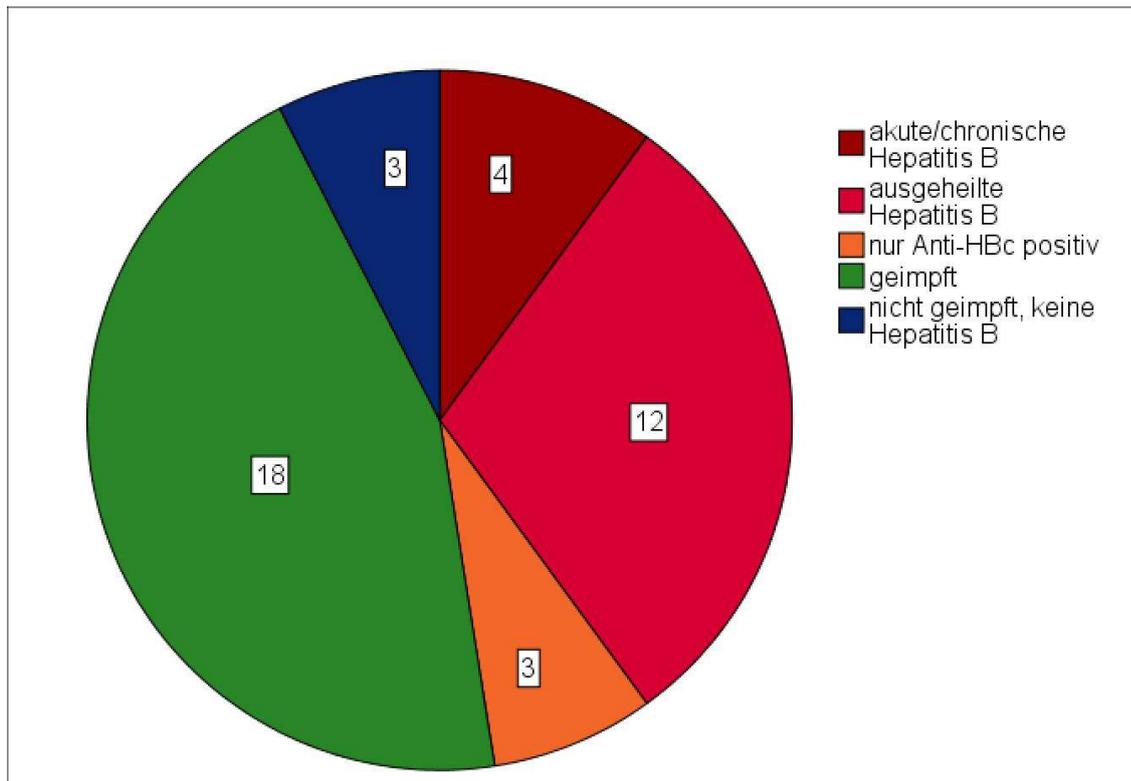


Abb. 5: Vorkommen einer HBV Koinfektion bei Luespatienten (n=40)

3.3.7 Laborwerte im Verlauf

Es wurden die Nieren- und Leberfunktionsparameter, Entzündungswerte und der Immunstatus untersucht und bezüglich signifikanter Unterschiede zu drei Zeitpunkten, 3-6 Monate vor Diagnose, zum Diagnosezeitpunkt und 3-6 Monate nach Diagnose, verglichen. Das CRP kann nur bei 17 Patienten beurteilt werden, da häufig keine Werte vor der Diagnose vorlagen. Bei 25 bis 28 Patienten waren die folgenden Laborwerte zu allen drei Zeitpunkten verfügbar: Kreatinin (mg/dl), GFR (ml/min), GPT (U/l), GOT (U/l), LDH (U/l), Hb (g/dl), Leukozytenzahl (G/l), relative CD4-Zellzahl (%), relative CD8-Zellzahl (%), absolute CD8-Zellzahl (n/ μ l) und CD4/CD8-Ratio. Sie zeigen im Mittel keine signifikanten Veränderungen im Vergleich der Werte 3-6 Monate vor der Diagnose zum Diagnosezeitpunkt, sowie keine signifikanten Veränderungen im Vergleich ihrer Werte vom Diagnosezeitpunkt zu 3-6 Monate nach der Diagnose. (siehe Tab. 3)

Tab. 3: Serologische und immunologische Laborparameter der Luespatienten 3-6 Monate vor Diagnose, bei Diagnose und 3-6 Monate nach Diagnose, p_1 Vergleich 3-6 Monate vor Diagnose und bei Diagnose, p_2 Vergleich bei Diagnose und 3-6 Monate nach Diagnose

	Patienten- anzahl (n)	3-6 Mo vor Diagnose	bei Diagnose	3-6 Mo nach Diagnose	Test	p_1	p_2
Kreatinin (mg/dl)	28	1,01	1,05	1,02	t-Test	0,157	0,297
GFR (ml/min)	28	69,38	67,74	68,83	Wilcoxon-Test	0,063	0,374
Gamma GT (U/l)	27	48,96	70,15	52,81	Wilcoxon-Test	0,001	0,061
GPT (U/l)	27	37,33	39,59	34,74	Wilcoxon-Test	0,478	0,07
GOT (U/l)	26	34,04	31,42	31,46	Wilcoxon-Test	0,62	0,943
LDH (U/l)	28	203,39	195,86	193	Wilcoxon-Test	0,232	0,927
CRP (mg/dl)	17	2,11	7,41	1,61	Wilcoxon-Test	0,12	0,002
Hb (g/dl)	26	14,93	14,85	15,1	t-Test	0,703	0,196
Leukozyten (G/l)	26	6,06	6,41	6,26	t-Test	0,241	0,553
CD4-Zellzahl relativ (%)	25	31,64	31,36	31,16	t-Test	0,771	0,753
CD4-Zellzahl absolut (n/ μ l)	25	670,44	646,48	715,48	t-Test	0,464	0,022
CD8-Zellzahl relativ (%)	25	41,16	40,56	40,88	t-Test	0,354	0,582
CD8-Zellzahl absolut (n/ μ l)	25	936,92	865,56	966,04	Wilcoxon-Test	0,226	0,071
CD4/CD8-Ratio	25	0,851	0,828	0,817	t-Test	0,59	0,68

Ein hochsignifikanter Anstieg ist bei der Gamma-GT zu beobachten, welche im Mittel vom Zeitpunkt 3-6 Monate vor Diagnose bis zum Diagnosezeitpunkt von 48,96 U/l auf 70,15 U/l um 21,19 U/l ansteigt ($p = 0,001$). Der Abfall nach der Diagnose beträgt im Mittel 17,34 U/l ($p = 0,061$). (siehe Abb. 5)

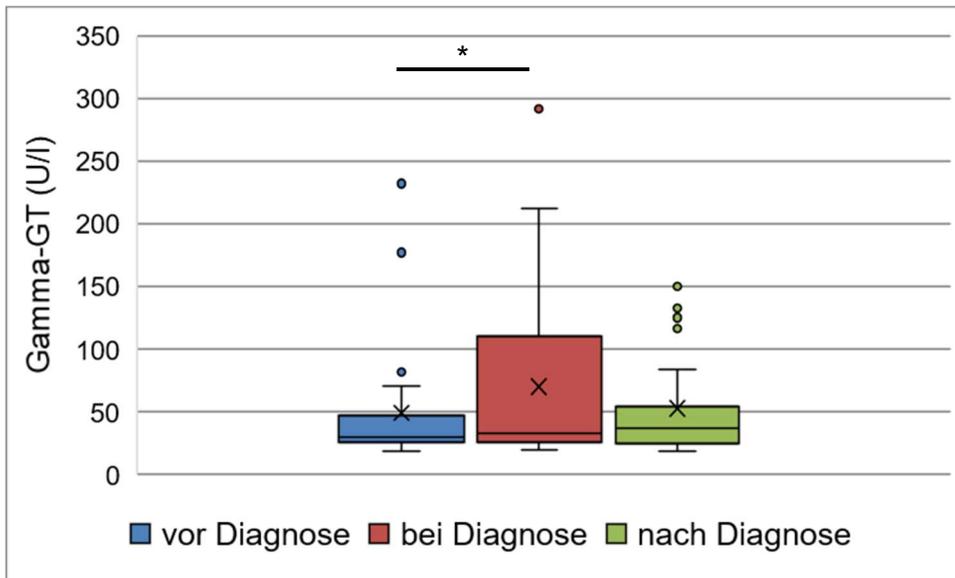


Abb. 6: Gamma-GT der Luespatienten 3-6 Mo vor Diagnose, bei Diagnose und 3-6 Mo nach Diagnose (n=27), * p<0,05

Auch das CRP zeigt im Verlauf deutliche Veränderungen. Der Anstieg zur Diagnose hin um 5,3 mg/dl von 2,11 mg/dl vor der Diagnose auf 7,41 mg/dl bei Diagnose entspricht einer Zunahme um das 3,5fache ($p = 0,12$). Der Abfall auf 1,61 mg/dl 3-6 Monate nach Diagnose ist signifikant ($p = 0,002$). (siehe Abb. 6)

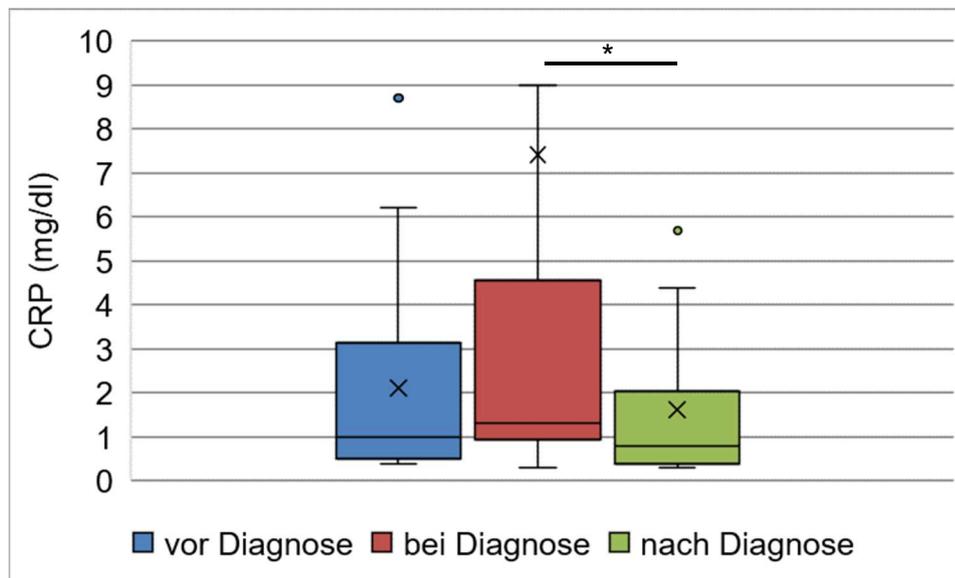


Abb. 7: CRP der Luespatienten 3-6 Mo vor Diagnose, bei Diagnose und 3-6 Mo nach Diagnose (n=17), * p<0,05

Des Weiteren zeigt die absolute CD4-Zellzahl im Mittel Veränderungen im Verlauf. Nach der Diagnose kommt es zu einem deutlichen Anstieg der CD4-Zellzahl im Mittel von 646,48 pro μl auf 715,48 pro μl ($p = 0,022$). (siehe Abb. 7)

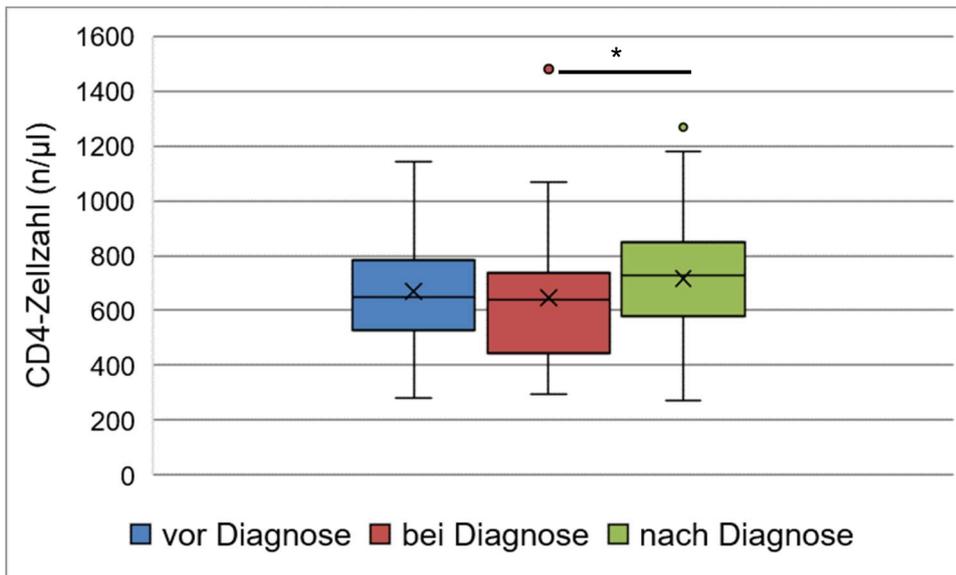


Abb. 8: CD4-Zellzahl der Luespatienten 3-6 Mo vor Diagnose, bei Diagnose und 3-6 Mo nach Diagnose ($n=25$), * $p < 0,05$

3.3.8 Therapieansprechen gemessen an TPPA- und VDRL-Änderungen und Serofast-Status

Zur serologischen Verlaufskontrolle und zur Messung des Therapieerfolgs wurden bei 28 Patienten TPPA und VDRL zu drei Zeitpunkten verglichen: dem Diagnosezeitpunkt, 3-6 Monate nach der Therapie und 9-12 Monate nach der Therapie. Bei 31 Patienten sind TPPA und VDRL zu den drei Zeitpunkten vorhanden. Da es bei drei Patienten zu einer Reinfektion und somit zu einem Titeranstieg kam, sind diese nicht berücksichtigt. Im Folgenden werden die Veränderungen der VDRL-Titer und der TPPA-Titer vorgestellt.

3.3.8.1 VDRL

Der VDRL fiel im Mittel vom Diagnosezeitpunkt bis 9-12 Monate nach der Therapie um 2,93 Verdünnungsstufen signifikant ab ($p < 0,001$). Nach 3-6 Monaten ist bereits ein

signifikanter Abfall von durchschnittlich 1,72 Stufen zu verzeichnen ($p < 0,001$). In Abb. 8 ist der Verlauf der VDRL-Titer dargestellt.

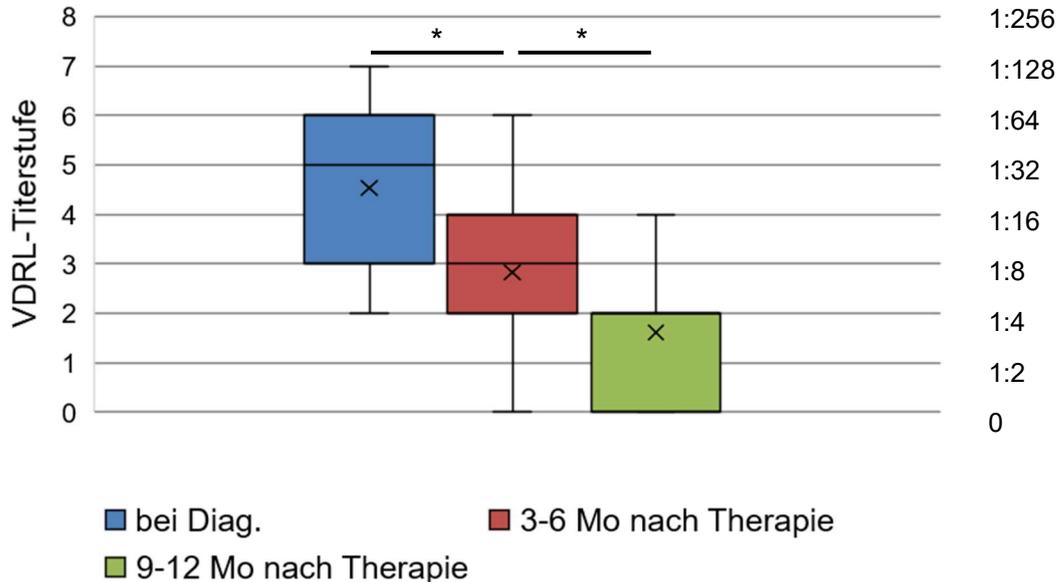


Abb. 9: VDRL-Titerstufen der Luespatienten zu den drei Zeitpunkten bei Diagnose, 3-6 Mo nach Therapie und 9-12 Mo nach Therapie (n=28), * $p < 0,001$

Betrachtet man den Abfall der Titerstufen nach 3-6 Monaten, fällt auf, dass der VDRL vieler Patienten (n=8) nur um eine Titerstufe abgefallen ist (siehe Abb. 9). Sechs Patienten zeigen keinen Titerabfall. Einen Abfall von zwei Stufen zeigen fünf Patienten, um drei Stufen sechs Patienten. Nur bei drei Patienten ist ein Titerabfall von vier Stufen zu beobachten. Es sind weitere Abfälle der VDRL-Titer nach 9-12 Monaten zu beobachten. Die meisten Patienten zeigen nun einen Titerabfall um zwei (n=7) oder drei Stufen (n=8), neun Patienten zeigen innerhalb eines Jahres nach Therapie einen Titerabfall um vier (n=5) oder mehr Stufen (n=4). Bei vier Personen, also einem Siebtel der Patienten, ist entweder kein Titerabfall oder ein Abfall lediglich um eine Verdünnungsstufe zu beobachten. (siehe Abb. 10)

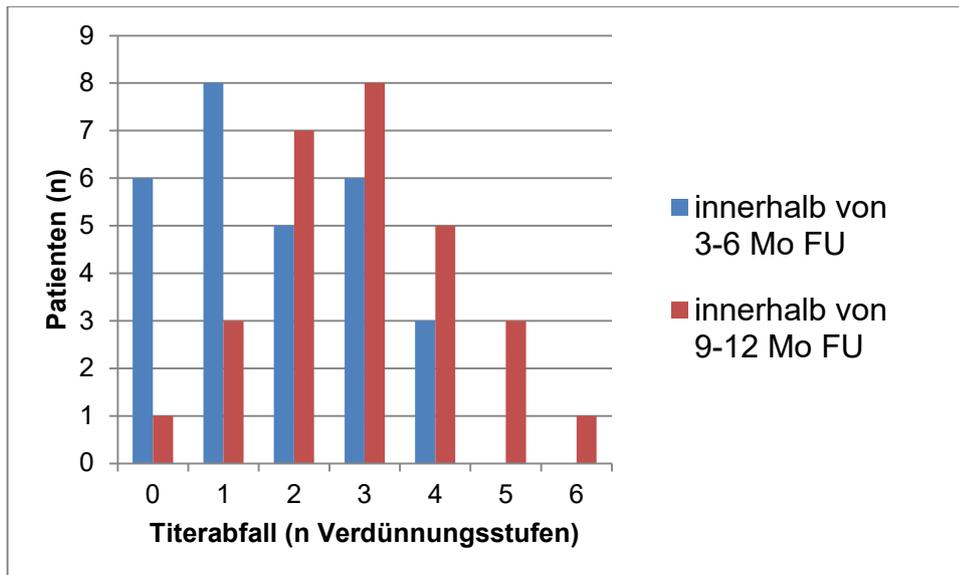


Abb. 10: Abfall der VDRL-Titer der Luespatienten vom Diagnosezeitpunkt bis 3-6 Mo nach Therapie und bis 9-12 Mo nach Therapie (n=28)

Um ein Therapieversagen zu untersuchen, sind diese vier Patienten näher bezüglich ihrer Therapie, eines eventuellen späteren Titerabfalls oder anderer möglicher Erklärungen untersucht worden. In der Tab. 4 sind die vier Patienten dargestellt, die einen VDRL-Titerabfall um ≤ 1 Verdünnungsstufe innerhalb eines Jahres nach Therapie zeigen.

Tab. 4: Charakteristika der Luespatienten mit VDRL-Titerabfall ≤ 1 Stufe nach 9-12 Monaten

Patient	Abfall um	Therapie	Verlauf
1	1 Stufe	Doxycyclin 14 Tage	TPPA um 2 Stufen gesunken nach ≤ 1 Jahr
2	0 Stufen	1XTardocillin®	VDRL persistiert bei 1:4
3	1Stufe	1XTardocillin®	TPPA um 2 Stufen gesunken nach ≤ 1 Jahr
4	1Stufe	3XTardocillin®	VDRL sinkt nach ≥ 1 Jahr weiter ab

Bei zwei der Patienten, die jeweils einen Abfall um eine VDRL-Titerstufe ein Jahr nach der Therapie zeigen, zeigte zumindest der TPPA-Titer einen Abfall um zwei Verdünnungsstufen. Die Therapie dieser Patienten erfolgte mit einer Gabe Tardocillin®

2,4 Millionen IE i.m. bzw. mit Doxycyclin oral für 14 Tage. Bei Patient 2 kommt es zu keinem Abfall des VDRL, dieser persistiert bei der Verdünnungsstufe 1:4. Auch der TPPA-Titer persistiert nach einem Jahr bei 1:5120. Patient 4 wurde mit drei Gaben 2,4 Millionen IE Tardocillin® i.m. behandelt, sein VDRL-Titer ist nach einem Jahr zwar nur um eine Stufe gesunken, nach 13 Monaten sinkt der Titer jedoch um eine weitere Stufe ab.

Abb. 11 zeigt die prozentuale Verteilung der VDRL-Titerstufen, in fünf Gruppen zusammengefasst, bei 28 Patienten. Es zeigt sich ein Vorhandensein von niedrigen (0, 1:2, 1:4), mittleren (1:8, 1:16) und hohen ($\geq 1:32$) Titerstufen bei Diagnose, bei mehr als der Hälfte der Patienten (53,6 %) sind Titer $\geq 1:32$ nachgewiesen. Im Verlauf sind keine hohen Titer mehr aufgetreten, neun (32,1 %) der Patienten haben 12 Monate nach Therapie einen negativen VDRL.

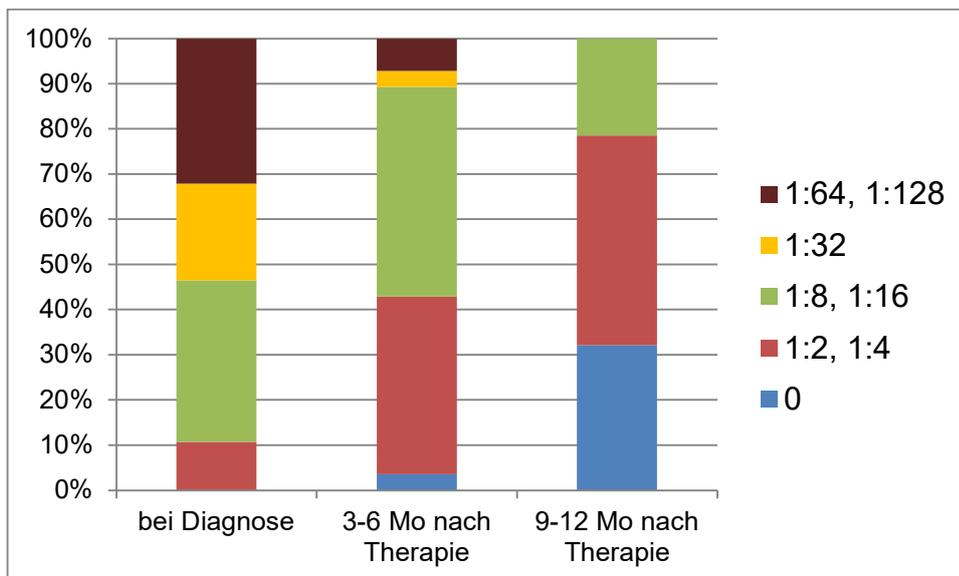


Abb. 11: Prozentuale Verteilung der VDRL-Titer der Luespatienten zu den drei Zeitpunkten bei Diagnose, 3-6 Mo nach Therapie und 9-12 Mo nach Therapie (n=28)

3.3.8.2 TPPA

Die TPPA-Titer zeigen ähnliche Veränderungen wie die VDRL-Titer, diese sind in Abb. 11 dargestellt. Durchschnittlich fiel der TPPA-Titer innerhalb eines Jahres nach Therapie um 2,39 Verdünnungsstufen ab ($p < 0,001$). Nach 3-6 Monaten war bereits ein signifikanter Abfall um 1,07 Stufen zu beobachten ($p < 0,001$).

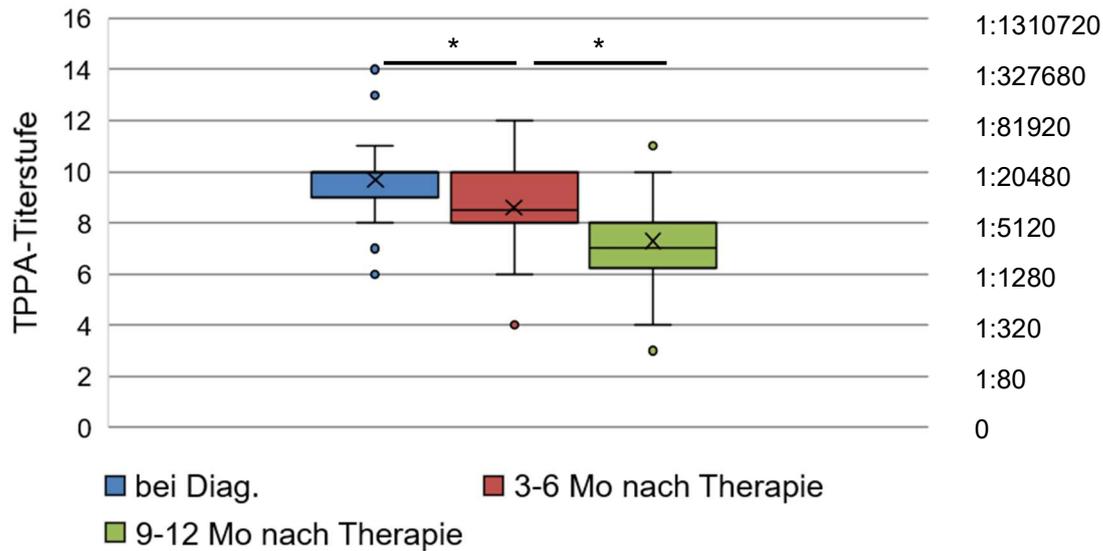


Abb. 12: TPPA-Titer der Luespatienten zu den drei Zeitpunkten bei Diagnose, 3-6 Mo nach Therapie und 9-12 Mo nach Therapie (n=28), * p<0,001

Es fällt auf, dass der TPPA-Titer 3-6 Monaten nach Therapie zunächst sogar noch ansteigen (n=4) oder persistieren (n=4) kann. Die meisten Patienten zeigen einen Titerabfall um eine oder zwei Verdünnungsstufen (jeweils n=8). Bei vier Personen ist innerhalb des ersten halben Jahres nach Therapie ein Titerabfall um drei Verdünnungsstufen zu beobachten. (siehe Abb. 13)

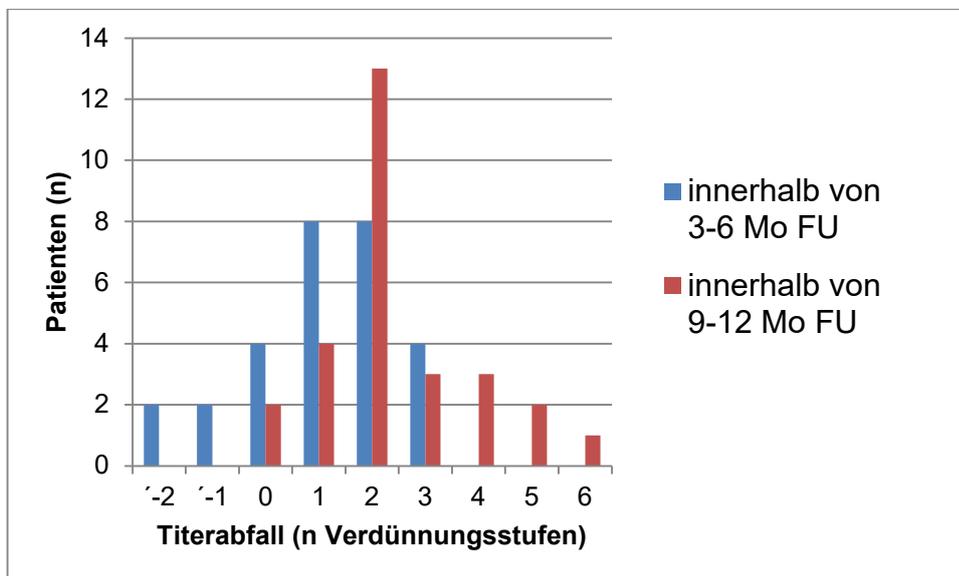


Abb. 13: Abfall der TPPA-Titer der Luespatienten vom Diagnosezeitpunkt bis 3-6 Mo nach Therapie und bis 9-12 Mo nach Therapie (n=28)

Abb. 14 zeigt die prozentuale Verteilung der TPPA-Titer im Verlauf nach der Therapie, für eine bessere Übersicht sind die Titer in vier Gruppen eingeteilt. Bei Diagnose zeigen mehr

als die Hälfte der Patienten (53,6 %) hohe Titer $\geq 1:20480$, dieser Anteil reduziert sich nach 3-6 Monaten auf 28,6 % (8/28) und nach 9-12 Monaten auf 10,7 % (3/28). Zum Diagnosezeitpunkt zeigen 39,3 % (11/28) mittlere Titer von 1:2560 bis 1:10240. Nur 7,1 % (2/28) zeigen niedrige Titer ($\leq 1:1280$). Nach 9-12 Monaten zeigen die meisten Patienten (64,8 %) Titer zwischen 1:2560 und 1:10240, und 25,0 % (7/28) Titer $\leq 1:1280$. Bei keinem Patienten wird der TPPA innerhalb eines Jahres negativ.

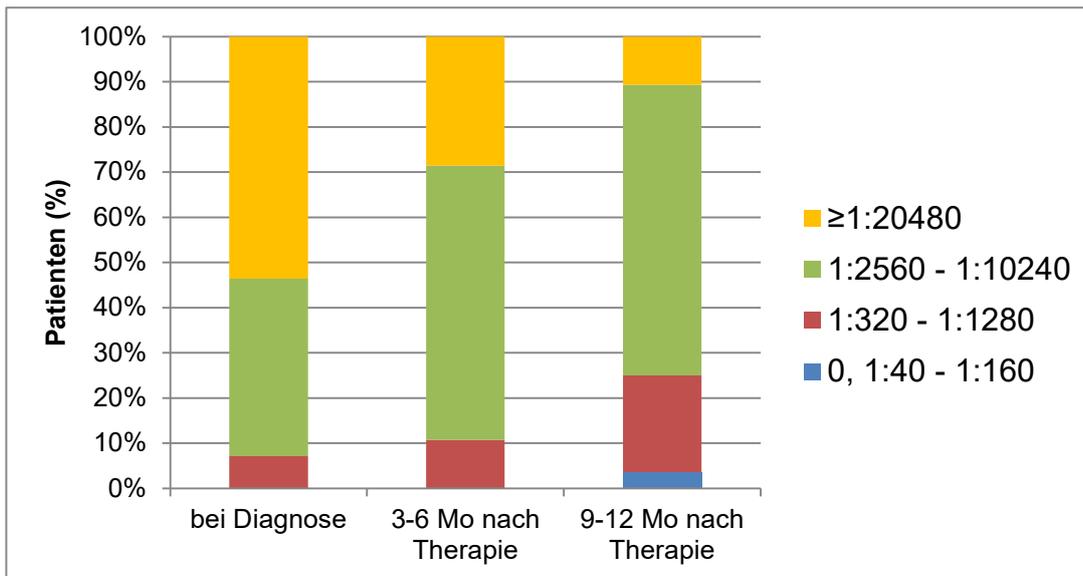


Abb. 14: Prozentuale Verteilung der TPPA-Titer der Luespatienten zu den drei Zeitpunkten bei Diagnose, 3-6 Mo nach Therapie und 9-12 Mo nach Therapie (n=28)

3.4 Vergleich der Titer von Personen mit Lues im Beobachtungszeitraum und Personen, die vor November 2015 eine Lues hatten

Um abschätzen zu können, in welcher Weise sich die Titer, die bei den Luespatienten der LK 2 9-12 Monaten nach Therapie beobachtet wurden, nach einem Jahr weiter verändern, wird in Abb. 14 und Abb. 15 die prozentuale Verteilung der Titer mit der von Gruppe LK 3 verglichen. Es zeigen sich deutliche Unterschiede in der Verteilung der VDRL-Titer. Bei den Patienten der LK 3 weisen 79,5 % einen negativen Titer auf, mehr als doppelt so viele wie bei Personen der LK 2 (32,1 %). Die Titer der LK 2 sind mit 46,4 % von niedrigen Titern (1:2, 1:4) dominiert. Titer von 1:8 und 1:16 machen einen relativ geringen Anteil aus (21,4 %). Bis auf 1 % der Personen der LK 3 treten bei beiden Gruppen keine hohen Titer

($\geq 1:32$) auf. Die Personen mit Zustand nach Lues zeigen neben den negativen Titern zu 14,7 % Titer von 1:2 oder 1:4 und zu 5 % Titer von 1:8 oder 1:16. (siehe Abb. 14)

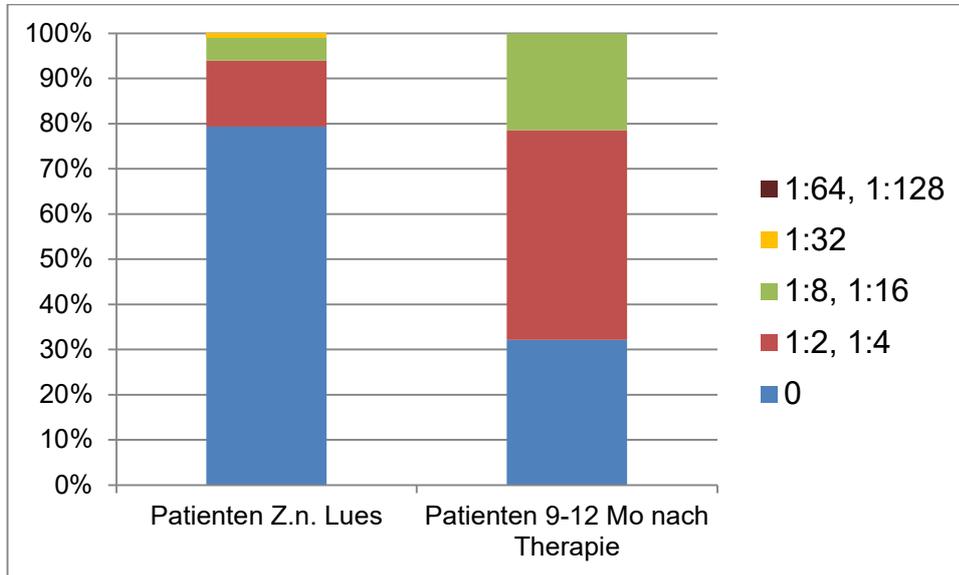


Abb. 15: Prozentuale Verteilung der VDRL-Titer der LK 3 (Patienten Z.n. Lues) und der LK 2 (9-12 Mo nach Therapie) im Vergleich

In der Verteilung der TPPA-Titer zeigen sich ebenfalls deutliche Unterschiede der prozentualen Verteilung der Titer von Personen der LK 2 ein Jahr nach der Therapie und Personen der LK 3 (siehe Abb. 15). Der Anteil der sehr niedrigen Titer ($\leq 1:160$) ist bei der LK 2 sehr gering mit nur 3,6 %, wohingegen er bei der LK 3 mit 28,3 % deutlich höher ist. In beiden Gruppen zeigen sich keine Titer unter 1:80. Mittlere Titer (1:2560-1:10240) machen den Großteil (64,2 %) bei den Titern der LK 2 aus, den zweitgrößten Anteil (21,4 %) zeigen niedrige Titer (1:320-1:1280). Die LK 3 weist hingegen mehr niedrige Titer von 1:320-1:1280 (42,3 %) als mittlere Titer von 1:2560-1:10240 (27,7 %) auf. Bei beiden Gruppen treten hohe Titer auf (LK 2: 10,7 % $\geq 1:20480$; LK 3: 3,7 % $\geq 1:20480$). (siehe Abb. 15)

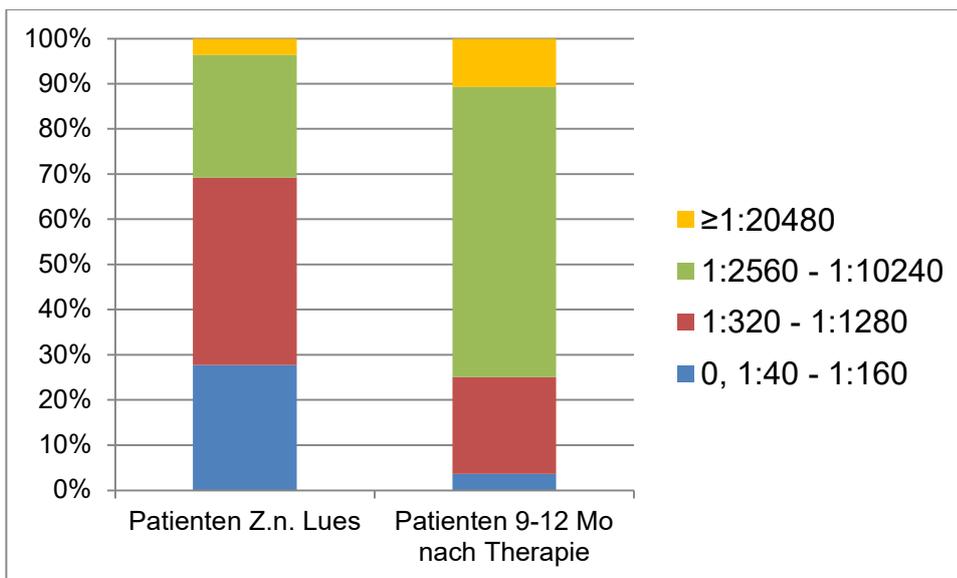


Abb. 16: Prozentuale Verteilung der TPPA-Titer der LK 3 (Patienten Z.n. Lues) und der LK 2 (9-12 Mo nach Therapie) im Vergleich

4. Diskussion

4.1 Demographie und Epidemiologie

Bei der routinemäßigen Untersuchung von 859 HIV-positiven Patienten von November 2015 bis Anfang Mai 2017 wurde bei 5 % der Patienten eine Syphilisinfektion neu diagnostiziert, bei 7 % dieser Patienten (n=3) kam es zu einer Reinfektion innerhalb eines Jahres nach Therapie. Vergleicht man die Fallzahlen der Immunologischen Ambulanz Bonn des Jahres 2016 mit denen der Jahre 2000 bis 2010 ist ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen. Diese Entwicklung wurde auch in anderen Regionen Deutschlands und der EU bereits beschrieben (ECDC, 2017; RKI, 2017). Alle Patienten mit einer Lues im Beobachtungszeitraum waren männlich. Von den Patienten, deren sexuelle Orientierung bekannt ist, sind 97,6 % MSM. Dies unterstützt bereits beschriebene Epidemiologien und Risikoprofile der Lues in Deutschland (RKI, 2016) sowie anderen europäischen Ländern (González-López et al., 2009; Thurnheer et al., 2010) und den USA (Chaulk, 2013; Pathela et al., 2011). Auffällig sind die steigende Inzidenz, der hohe Anteil von 75,8 % der Luespatienten, die bereits vor der Infektion im Beobachtungszeitraum eine Luesinfektion hatten, sowie die drei beobachteten Reinfektionen im Beobachtungszeitraum. Diese Auffälligkeiten können in Zusammenhang gebracht werden mit erhöhtem Risikoverhalten wie vermehrtem Verzicht auf Kondome bei MSM (Braun et al., 2014; Cohen et al., 2011; Rodger et al., 2016), besonders nachdem bekannt wurde, dass es in der Partnerstudie zu keiner Transmission von HIV durch den therapierten HIV-positiven Partner auf den HIV-negativen Partner gekommen war (Rodger et al., 2016). Zu dem erhöhten Risikoverhalten zählen weiterhin wechselnde Sexualpartner, anonymer Sex, genito-oraler Geschlechtsverkehr und nicht-intravenöser Drogengebrauch, vor allem von Metamphetaminen (Mayer et al., 2010; Thurnheer et al., 2010; Wong et al., 2005).

HIV-Infektionen und Syphilis-Infektionen treten häufig bei denselben Patienten auf. Dies liegt zum einen an der gleichen Risikogruppe, vor allem MSM, zum anderen begünstigen sie sich gegenseitig in der Transmission (Schmid, 1990). Syphilitische Ulzera führen zu einem höheren Transmissionsrisiko für HIV (Schmid, 1990). Auffällig war, dass die Luespatienten im Median fünf Jahre jünger waren als das Gesamtkollektiv der HIV-positiven Patienten. Die HIV-Diagnose der Patienten der LK 2 liegt im Median zwei Jahre kürzer zurück als bei den Patienten der LK 1, wurde aber in jüngerem Alter gestellt. Dazu

passend sind die Luespatienten niedrigeren CDC-Stadien zuzuordnen als die Patienten der LK 1. Die Patienten mit einer Lues sind demnach jünger und gesünder, dies bestätigt sich in verschiedenen anderen Studien (Mathur et al., 2014; Thurnheer et al., 2010) und lässt auf erhöhtes Risikoverhalten jüngerer MSM schließen.

Das von UNAIDS (2014) festgelegte Ziel, dass 90 % der HIV-positiven Patienten eine ART erhalten sollen und bei 90 % von ihnen die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegen soll, ist in der Bonner HIV-Kohorte bereits erreicht. 99,1 % werden mit ART therapiert, bei 93,7 % davon liegt die Viruslast unter 40 Kopien/ml. Alle Luespatienten, bei denen Informationen vorliegen, werden mit ART therapiert und nur zwei von 42 zeigen eine HIV-RNA Viruslast von >40 Kopien/ml, diesbezüglich zeigen sich keine nennenswerten Unterschiede zum Gesamtkollektiv. Daraus lässt sich folgern, dass in der Bonner Immunologischen Ambulanz eine leitlinientreue Behandlung der HIV-Patienten mit ART erfolgt (AWMF, 2014a; Ryom et al., 2016). Eine signifikante Auswirkung der Lues auf die Viruslast konnte aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit positiver Viruslast nicht untersucht werden.

4.2 Klinische Symptomatik, Screeninguntersuchung und Koinfektionen

Wie auch bei anderen HIV-positiven Patientenkollektiven beschrieben (Thurnheer et al., 2010), zeigen auch bei den Bonner Patienten 63 % keine Symptome bei Diagnose der Syphilis. Ihre Diagnose konnte nur durch die vorsorgliche Titerbestimmung gestellt werden. Dies zeigt die Notwendigkeit dieser nicht nur klinischen, sondern auch serologischen Screeninguntersuchungen auf Luesinfektionen bei HIV-positiven Patienten. Da die Patienten mit einer Lues im Beobachtungszeitraum ausschließlich männlich sind und auch bei den 244 Patienten, die zuvor eine Luesinfektion hatten, nur 6,6 % Frauenanteil festzustellen ist, gibt dies Anlass bei den Zeitabständen der Screeninguntersuchungen der HIV-positiven Patienten das Geschlecht zu berücksichtigen. Längere Abstände der Screeninguntersuchungen bei Frauen sollten erwogen werden. Die deutschen Leitlinien empfehlen alle HIV-Patienten in Abständen von drei bis sechs Monaten auf eine Syphilisinfektion zu untersuchen und differenzieren nicht bezüglich des Geschlechts (AWMF, 2014b). Aufgrund der hohen Fallzahlen von

Syphilisinfektionen bei HIV-positiven Männern in dieser Studie, können Screeninguntersuchungen in diesen Zeitabständen bei Männern als sinnvoll und erforderlich angesehen werden.

Bei den symptomatischen Patienten machen in dieser Studie typische Symptome wie Exantheme oder Ulzera einen Großteil aus, jedoch trat auch bei drei Patienten eine Uveitis auf, eine in den letzten Jahren immer häufiger beschriebene Manifestation der Lues, die vor allem bei HIV-positiven Patienten beobachtet werden kann (Balba et al., 2006; Biotti et al., 2010; Pratas et al., 2018).

Obwohl die deutschen Leitlinien eine serologische Untersuchung auf HCV bei HIV-positiven Patienten sowie eine Beratung über Infektionswege in regelmäßigen Zeitabständen vorsehen, liegen bei 16,2 % der Patienten der LK 2 keine Befunde bezüglich einer Infektion mit HCV vor. In einer multizentrischen, prospektiven Kohortenstudie stellten Jansen et al. (2015) ein 1,5- bis 2-fach höheres Risiko für HIV-positive MSM mit einer Syphilis für Koinfektionen mit HBV oder HCV fest als für HIV-positive MSM ohne Syphilisinfektion. Eine hohe Koinfektionsrate mit HBV und HCV konnte auch bei den Bonner Luespatienten festgestellt werden. Der für das HCV als typischer Transmissionsweg beschriebene intravenöse Drogengebrauch kann bei keinem der untersuchten Patienten festgestellt werden, der für MSM häufige Transmissionsweg über sexuellen Kontakt mit Schleimhautverletzung (Jordan et al., 2017) ist als wahrscheinlich anzusehen. Durch besondere Sexualpraktiken wie rezeptiver ungeschützter Analverkehr, gemeinsamer Gebrauch von Sexspielzeugen, Fisting oder häufig wechselnde Partner kommt es zu einem erhöhten Risiko für eine akute Infektion mit HCV (Rockstroh, 2017; Vanhommerig et al., 2015). Das ähnliche Risikoprofil für Infektionen bei HIV-positiven MSM mit Syphilis und HCV erklärt die beobachtete Koinfektionsrate und führt die Notwendigkeit einer zuverlässigen Aufklärung und Beratung in Bezug auf die Erkrankungsrisiken durch die behandelnden Ärzte mit sich.

Es zeigt sich zwar ein geringer Anteil an Patienten mit akuter/chronischer HBV-Infektion (10,0 %), der Anteil derer mit stattgefundenener Infektion ist jedoch mit 47,5 % hoch. Zwar sind nur 45 % aller Luespatienten erfolgreich geimpft, betrachtet man aber nur die Patienten mit Indikation zur HBV-Infektion, also ohne vorheriger Infektion, ist die Impfquote mit 85,7 % vergleichsweise hoch (Jansen et al., 2015). Die trotz Indikation nicht geimpften

Patienten und der hohe Anteil der Patienten mit stattgefundenener HBV-Infektion unterstreichen die Notwendigkeit einer guten Untersuchungs- und Impfroutine. Diese ist im Vergleich zu anderen HIV-Kohorten (Jansen et al., 2015) bei den Luespatienten des Bonner HIV-Kollektivs sehr gut, kann jedoch weiter verbessert werden. Ein Großteil der in dieser Studie einbezogenen Patienten erhält Truvada®/Descovy®, welche in vorherigen Studien einen protektiven Effekt bezüglich einer Infektion mit HBV zeigten (Heuft et al., 2014; Solomon et al., 2016). Auch bei den Bonner Luespatienten ist ein solcher Effekt als möglich einzustufen.

4.3 Laborparameter

Schon in früheren Studien wurde eine Leberwerterhöhung im Rahmen einer Syphilisinfektion beobachtet und diskutiert (Jung et al., 2012). In unserer Studie zeigt sich ein hochsignifikanter Anstieg der Gamma-GT Werte vom Zeitpunkt 3-6 Monate vor Diagnose bis zum Diagnosezeitpunkt, jedoch wurden nicht die Einflüsse möglicher Hepatitiden oder lebertoxischer Medikamente ausgeschlossen. Bei den Transaminasen zeigten sich keine nennenswerten Veränderungen im Verlauf. Basierend auf diesen Ergebnissen sollte bei HIV-positiven Patienten bei einer Erhöhung der Gamma-GT die Möglichkeit einer Luesinfektion in Betracht gezogen und untersucht werden. Bei den Bonner Luespatienten kann des Weiteren eine Veränderung der CD4-Zellzahl in Zusammenhang mit der Syphilisinfektion beobachtet werden. Das Abfallen der CD4-Zellzahl zur Diagnose hin ist nicht signifikant, der Anstieg um $69/\mu\text{l}$ jedoch deutlich und signifikant. Ähnliche Beobachtungen machten Buchacz et al. (2004) bei einem Patientenkollektiv an der Westküste Amerikas, sowie Kofoed et al. (2006) in Kopenhagen. Es konnte jedoch bisher keine durch eine Syphilisinfektion veränderte HIV-Progression festgestellt werden (Weintrob et al., 2010). Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines häufigen und effektiven Screenings und einer schnellen Therapie der Lues, um Auswirkungen auf das zelluläre Immunsystem zu verhindern.

Weiterhin zeigten sich Änderungen der CRP-Werte assoziiert mit der Luesinfektion. Ein signifikanter Abfall 3-6 Monate nach der Diagnose war zu verzeichnen, sowie ein Anstieg zur Diagnose hin. Jedoch lagen nur bei weniger als der Hälfte der Luespatienten CRP-

Werte zu den drei untersuchten Zeitpunkten vor. Bei den folgenden Nierenfunktionsparametern und Parametern des Immunstatus und für Gewebeschäden wurden keine signifikanten Veränderungen in Verbindung mit der Luesinfektion festgestellt: Kreatinin, GFR, LDH, Hb, Leukozytenzahl, relative CD4-Zellzahl, relative CD8-Zellzahl, absolute CD8-Zellzahl und CD4/CD8-Ratio. Bezüglich der untersuchten Laborparameter können leichte Veränderungen auftreten und zum Teil auf eine Luesinfektion hinweisen, dienen jedoch nur der Verlaufskontrolle und können nicht diagnostische Untersuchungen ersetzen.

4.4 Therapie und Titer im Verlauf

Die Therapie wurde den Leitlinien entsprechend durchgeführt, ein Vergleich des Therapieansprechens bei unterschiedlichen Therapieregimen war nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Im Rahmen der serologischen Diagnostik wurden gemäß der europäischen Leitlinien zunächst der TPPA-Test als Suchtest und bei positivem Ergebnis des TPPA, der VDRL-Test als Anhaltspunkt für Therapieerfolg und zu späteren Zeitpunkten diese beiden Tests als Parameter zur Verlaufskontrolle durchgeführt (Janier et al., 2014). Es war nach 3-6 Monaten nach der Therapie ein hochsignifikanter Abfall des VDRL-Titers im Mittel um 1,72 Verdünnungsstufen, nach 9-12 Monaten um fast drei Verdünnungsstufen zu beobachten. Einen ähnlichen Titerabfall beschreiben Romanowski et al. (1991) in einer retrospektiven Studie. Bei vier der Bonner Patienten persistierte der VDRL oder fiel innerhalb eines Jahres nach Therapie nur um eine Verdünnungsstufe ab. Einer der vier Patienten hatte eine späte Syphilisinfektion. Nach 13 Monaten war sein VDRL-Titer weiter, also im Vergleich zum Wert bei Diagnose, um zwei Verdünnungsstufen abgefallen (4-facher Abfall), er ist als adäquat therapiert zu beurteilen (Workowski und Bolan, 2015). Bei zwei der Patienten konnte nur ein zweifacher Abfall des VDRL-Titers beobachtet werden, der TPPA-Titer fiel jedoch innerhalb von 12 Monaten nach der Therapie um zwei Verdünnungsstufen. Bei ihnen und dem Patienten mit persistierendem VDRL-Titer, dementsprechend bei 10,7 %, ist ein Therapieversagen in Betracht zu ziehen. Rolfs et al. (1997) erlangten ähnliche Ergebnisse. Sie berichten von 14-15 % der Patienten, bei

denen kein VDRL-Abfall von ≥ 2 Titerstufen nach einem Jahr nach Therapie verzeichnet wird, in ihrer Studie zeigten HIV-positive Patienten häufiger Therapieversagen als HIV-negative Patienten. Es sollte bei diesen Patienten ein weiteres Follow-up, eine Untersuchung des Liquors zum Ausschluss einer Neurosyphilis, sowie eine mögliche erneute Behandlung erwogen werden (Workowski und Bolan, 2015).

Vergleicht man die VDRL-Titer der Patienten mit einer Lues im Beobachtungszeitraum zum Zeitpunkt 9-12 Monate nach der Therapie mit den Titerwerten der Patienten, die vor November 2015 eine Luesinfektion hatten, fällt auf, dass bei den Letzteren der Anteil derer mit serologischer Heilung mehr als doppelt so hoch ist. Daraus folgend kann ein weiterer Abfall der VDRL-Titer bei den Luespatienten in den Folgejahren erwartet werden. Rolfs et al. (1997) zeigten in einer randomisierten Studie, dass HIV-infizierte Personen einen langsameren Abfall nicht-treponemenspezifischer Titer zeigen als HIV-negative Patienten.

Das CDC definiert Serofast als auf erhöhtem Niveau persistierende Titer nicht-treponemenspezifischer Tests bei erfolgreicher Therapie, also vorherigem 4-fachem Titerabfall (Workowski und Bolan, 2015). Bei den Patienten mit Zustand nach Luesinfektion kann bei 20,5 % ein Serofast-Status vermutet werden, die Titer persistieren seit mehr als eineinhalb Jahren nach der Luesinfektion auf niedrigem Niveau und es erfolgte keine serologische Heilung. Es muss jedoch für diese Patienten auch ein Therapieversagen in Betracht gezogen werden. Eine definitive Aussage kann nicht erfolgen, da keine Informationen vorliegen, ob ihre Therapie durch einen 4-fachen VDRL-Titerabfall als erfolgreich angesehen werden kann. Es finden sich in der Literatur unterschiedliche Definitionen des Serofast-Status, dies erschwert die Vergleichbarkeit. Ob durch eine erneute Therapie bei Serofast-Status eine serologische Heilung erfolgen kann, wird kontrovers diskutiert. In den einbezogenen Studien ist der Serofast-Status zum Einen definiert als persistierend oder um nur eine Verdünnungsstufe gefallen (Seña et al., 2011) oder definiert als persistierend, um eine Verdünnungsstufe gefallen oder um eine Verdünnungsstufe gestiegen (Wang et al., 2018).

Auch die TPPA-Titer zeigen einen deutlichen, signifikanten Abfall nach 9-12 Monaten nach Therapie. Jedoch wird keiner der TPPA-Titer negativ, die meisten fallen auf Titer zwischen 1:2560 und 1:10240 ab. Beim Vergleich mit den Patienten, die vor dem

Beobachtungszeitraum eine Luesinfektion hatten, fällt auf, dass bei diesen der Anteil der niedrigen TPPA-Titer von $\leq 1:1280$ mit 70,6 % höher ist als bei den Patienten der LK 2 mit nur. Dies lässt vermuten, dass auch bei den Luespatienten des Beobachtungszeitraums ein weiterer Abfall erfolgen wird. Romanowski et al. (1991) beschreiben, dass nach drei Jahren auch die treponemenspezifischen Tests zu einem geringen Anteil eine Seroreversion anzeigen können. In der von ihnen untersuchten Kohorte mit HIV-positiven und HIV-negativen Patienten wiesen 13 % nach drei Jahren einen nicht reaktiven MHA-TP auf. Bei den Patienten dieser Kohorte mit einer Lues im Beobachtungszeitraum wird keine Seroreversion nach einem Jahr festgestellt. Es ist möglich, dass ein größerer Anteil aller Patienten als angenommen eine Luesinfektion vor dem Beobachtungszeitraum hatte, da diese durch positive TPPA-Titer angenommen wurde. Andere Studien zeigten, dass bei 11 % bis 21 % der HIV-positiven Patienten eine Seroreversion erfolgte (Bosshard et al., 2013; Janier et al., 1999). Weiterhin war bei HIV-positiven Patienten signifikant häufiger eine Seroreversion zu beobachten als bei HIV-negativen Patienten (Bosshard et al., 2013). In dem Fall, dass bei den Patienten dieser Studie mit negativen TPPA eine vorherige Infektion stattgefunden hatte und eine vollständige serologische Heilung erfolgte, sind sie in dieser Studie fälschlich als Patienten ohne vorherige Syphilis eingestuft.

4.5 Einschränkungen und mögliche Fehlerquellen

Nicht in dieser Arbeit erfasst sind Patienten, bei denen in anderen Abteilungen des UKB oder durch andere Ärzte im Bonner Umkreis eine Syphilis diagnostiziert bzw. therapiert wurde. Dadurch ist eine Unter- oder Überschätzung der Inzidenz möglich. Da in der Bonner Immunologischen Ambulanz die Zeitabstände der serologischen Untersuchung auf Syphilis für HIV-positive Frauen nicht eindeutig geregelt sind und nach eigenem Ermessen durchgeführt werden, ist es möglich, dass die Inzidenz bei ihnen unter- oder überschätzt wird.

Trotz Aufforderung sind einige Patienten gar nicht zur Kontrolle oder nicht in den empfohlenen Abständen erschienen. Dies führt zu einer geringeren Anzahl an auswertbaren Laborparametern und Titerwerten. Therapieversagen, Serofaststatus oder

Reinfektionen konnten so bei diesen Patienten nicht erfasst werden. Das Problem der mit der Zeit sinkenden Follow-up Raten zeigte sich bereits in der Studie von Rolfs et al. (1997). Im Gegensatz zu deren Studie sind in unserer Studie jedoch nur die Patienten einbezogen, bei denen Werte zu allen untersuchten Zeitpunkten vorliegen, um eine Vergleichbarkeit zu erhalten. In unserer Studie wurden TPPA-Titer und VDRL-Titer zum Diagnosezeitpunkt erfasst. Es wird jedoch von den Leitlinien empfohlen einen VDRL-Titer drei bis vier Wochen (AWMF, 2014b) nach Therapiebeginn zu messen und diesen als Ausgangstiter zu verwenden, da ein Anstieg des VDRL-Titers nach Therapie beobachtet werden kann (Holman et al., 2012). Dies kann in unserer Studie zur Überschätzung des Anteils an Therapieversagern und zur Unterschätzung der serologischen Heilungen führen. Es wird in der Immunologischen Ambulanz keine standardmäßige Liquoruntersuchung durchgeführt, weiterhin sind Patienten mit neurologischen Symptomen vermutlich häufig in neurologischen Ambulanzen oder Praxen untersucht worden. Dies kann eine Unterschätzung der Neurolysesfälle zur Folge haben.

5. Zusammenfassung

Im Untersuchungszeitraum konnten deutlich mehr Syphilisinfektionen bei HIV-positiven Patienten der Immunologischen Ambulanz Bonn festgestellt werden als in den Jahren 2000 bis 2010. Die Inzidenz lag bei 5 % von November 2015 bis Mai 2017. Die Patienten mit neu aufgetretener Syphilisinfektion waren deutlich jünger und gesünder hinsichtlich des CDC-Stadiums als die HIV-positiven Patienten ohne Syphilisinfektion, alle Patienten waren männlich und bis auf einen MSM. Zudem war ein hoher Anteil an Koinfektionen mit Hepatitis B oder Hepatitis C sowie viele Reinfektionen mit Syphilis festzustellen. Diese Beobachtungen lassen auf erhöhtes Risikoverhalten, vor allem vermehrt kondomlosen Sex, von jungen MSM schließen. Da bei keiner Frau im Beobachtungszeitraum eine Syphilisinfektion festgestellt werden konnte und auch nur 6,6 % aller HIV-positiven Patienten der Ambulanz mit einer vorherigen Syphilisinfektion weiblich sind, sollte erwogen werden, die von der AWMF empfohlenen Zeitabstände der Screeninguntersuchungen auf Syphilis für Frauen zu verlängern. Nur bei 37 % der Patienten mit einer Lues im Beobachtungszeitraum wurden Symptome zum Diagnosezeitpunkt festgestellt, serologische Untersuchungen sind demnach zur Diagnosestellung dringend notwendig. Laborwertveränderungen der Gamma-GT, der absoluten CD4-Zellzahl, sowie des CRP können Hinweise auf eine aktive Syphilis liefern. Die Therapie erfolgte leitliniengetreu. Zur serologischen Diagnostik und Verlaufskontrolle wurden TPPA und VDRL bestimmt. Drei Patienten erlitten eine Reinfektion innerhalb eines Jahres nach Therapie. Bei den übrigen wurden deutliche, signifikante Abfälle der Titer innerhalb eines Jahres nach Therapie beobachtet. Bei 10,7 % ist ein Therapieversagen zu diskutieren. Es kann durch Vergleich mit den HIV-positiven Patienten, die vor dem Beobachtungszeitraum eine Syphilisinfektion gehabt haben, ein weiterer Abfall, sowohl der TPPA-Titer, als auch der VDRL-Titer, erwartet werden. Aussagen zum Serofaststatus der neu infizierten Patienten erfordern ein weiteres Follow-up.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Anzahl der Luesfälle pro Jahr in der Bonner HIV-Kohorte von 2000 bis 2016	20
Abb. 2: Klinische Symptome bei Diagnose der Lues (n=41)	24
Abb. 3: Vorkommen einer HCV Koinfektion bei Luespatienten (n=36)	25
Abb. 4: Vorkommen einer HBV Koinfektion bei Luespatienten (n=40)	26
Abb. 5: Gamma-GT der Luespatienten 3-6 Mo vor Diagnose, bei Diagnose und 3-6 Mo nach Diagnose (n=27), * p<0,05	28
Abb. 6: CRP der Luespatienten 3-6 Mo vor Diagnose, bei Diagnose und 3-6 Mo nach Diagnose (n=17), * p<0,05	28
Abb. 7: CD4-Zellzahl der Luespatienten 3-6 Mo vor Diagnose, bei Diagnose und 3-6 Mo nach Diagnose (n=25), * p<0,05	29
Abb. 8: VDRL-Titerstufen im Verlauf (n=28), * p<0,001	30
Abb. 9: Abfall des VDRL-Titers vom Diagnosezeitpunkt bis 3-6 Mo nach Therapie und bis 9-12 Mo nach Therapie (n=28)	31
Abb. 10: Prozentuale Verteilung der VDRL-Titer im Verlauf (n=28)	32
Abb. 11: TPPA-Titer im Verlauf (n=28), * p<0,001	33
Abb. 12: Abfall des TPPA-Titers vom Diagnosezeitpunkt bis 3-6 Mo nach Therapie und bis 9-12 Mo nach Therapie (n=28)	33
Abb. 13: Prozentuale Verteilung der TPPA-Titer im Verlauf (n=28)	34
Abb. 14: VDRL-Titer der LK 3 (Patienten Z.n. Lues) und der LK 2 (9-12 Mo nach Therapie) im Vergleich	35
Abb. 15: TPPA-Titer der LK 3 (Patienten Z.n. Lues) und der LK 2 (9-12 Mo nach Therapie) im Vergleich	36

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Demographie und HIV-Parameter des Gesamtkollektivs	19
Tab. 2: Demographie und HIV-Parameter der Luespatienten	22
Tab. 3: Serologische und immunologische Laborparameter der Luespatienten 3-6 Monate vor Diagnose, bei Diagnose und 3-6 Monate nach Diagnose, p_1 Vergleich 3-6 Monate vor Diagnose und bei Diagnose, p_2 Vergleich bei Diagnose und 3-6 Monate nach Diagnose	27
Tab. 4: Patienten mit VDRL-Titerabfall ≤ 1 Stufe nach 9-12 Monaten	31

8. Literaturverzeichnis

Andrade R, Rodriguez-Barradas MC, Yasukawa K, Villarreal E, Ross M, Serpa JA. Single Dose Versus 3 Doses of Intramuscular Benzathine Penicillin for Early Syphilis in HIV: A Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 2017; 64, 6: 759–764

AWMF 2014a. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-001I_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion__2014-05.pdf (Zugriffsdatum: 06.03.2018)

AWMF 2014b. Diagnostik und Therapie der Syphilis. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-002I_S2k_Diagnostik_Therapie_Syphilis_2014_07.pdf (Zugriffsdatum: 16.02.2018)

Balba GP, Kumar PN, James AN, Malani A, Palestine AG, Welch JN, Timpone JG. Ocular syphilis in HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Am J Med* 2006; 119, 5: 448.e21-5

Biotti D, Bidot S, Mahy S, Buisson M, Duong M, Grappin M, Creuzot-Garcher C, Chavanet P, Piroth L. Ocular syphilis and HIV infection. *Sex Transm Dis* 2010; 37, 1: 41–43

Bosshard PP, Graf N, Knaute DF, Kündig T, Lautenschlager S, Weber R. Response of *Treponema pallidum* Particle Agglutination Test Titers to Treatment of Syphilis. *Clin Infect Dis* 2013; 56, 3: 463–464

Braun DL, Kouyos D, Ghenzi R, Grube C, Weber R, Günthard H 2014. Increasing Rates of STI Are Linked to Reduced Condom Use in Patients With Primary HIV-1 Infection CROI Conference. <http://www.croiconference.org/sessions/increasing-rates-sti-are-linked-reduced-condom-use-patients-primary-hiv-1-infection> (Zugriffsdatum: 06.03.2018)

Buchacz K, Patel P, Taylor M, Kerndt PR, Byers RH, Holmberg SD, Klausner JD. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS* 2004; 18, 15: 2075–2079

Chaulk P. Notes from the field: Repeat syphilis infection and HIV coinfection among men who have sex with men--Baltimore, Maryland, 2010-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62, 32: 649–650

Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JHS, Godbole SV, Mehendale S, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Wang L, Makhema J, Mills LA, Bruyn G de, Sanne I, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Ribaud H, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano D, Essex M, Fleming TR. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365, 6: 493–505

Costa-Silva M, Azevedo C, Azevedo F, Lisboa C. Early syphilis treatment in HIV-infected patients: Single dose vs. three doses of benzathine penicillin G. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30, 10: 1805–1809

DiCarlo RP, Martin DH. The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. *Clin Infect Dis* 1997; 25, 2: 292–298

ECDC 2017. Syphilis - Annual epidemiological report for 2015. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-syphilis.pdf (Zugriffsdatum: 30.03.2018)

French P. Syphilis. *BMJ* 2007; 334, 7585: 143–147

González-López JJ, Guerrero MLF, Luján R, Tostado SF, Górgolas M de, Requena L. Factors determining serologic response to treatment in patients with syphilis. *Clin Infect Dis* 2009; 49, 10: 1505–1511

Hamouda O, Marcus U. Syphilis auf dem Vormarsch. Neues Meldeverfahren nach dem Infektionsschutzgesetz. *Hautarzt* 2005; 56, 2: 124–132

Heuft MM, Houba SM, van den Berk GEL, van de Smislaert Haere T, van Dam AP, Dijkman LM, Regez RM, Brinkman K. Protective effect of hepatitis B virus-active antiretroviral therapy against primary hepatitis B virus infection. *AIDS* 2014; 28, 7: 999–1005

Holman KM, Wolff M, Seña AC, Martin DH, Behets F, van Damme K, Leone P, McNeil L, Gehrig ML, Hook EW. Rapid plasma reagin titer variation in the 2 weeks after syphilis therapy. *Sex Transm Dis* 2012; 39, 8: 645–647

Janier M, Chastang C, Spindler E, Strazzi S, Rabian C, Marcelli A, Morel P. A Prospective Study of the Influence of HIV Status on the Seroreversion of Serological Tests for Syphilis. *DRM* 1999; 198, 4: 362–369

Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočnik M, French P, Patel R. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28, 12: 1581–1593

Jansen K, Thamm M, Bock C-T, Scheufele R, Kücherer C, Muenstermann D, Hagedorn H-J, Jessen H, Dupke S, Hamouda O, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Meixenberger K. High Prevalence and High Incidence of Coinfection with Hepatitis B, Hepatitis C, and Syphilis and Low Rate of Effective Vaccination against Hepatitis B in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men with Known Date of HIV Seroconversion in Germany. *PLoS ONE* 2015; 10, 11: 1-18

Jordan AE, Perlman DC, Neurer J, Smith DJ, Des Jarlais DC, Hagan H. Prevalence of hepatitis C virus infection among HIV+ men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS* 2017; 28, 2: 145–159

Jung N, Kümmerle T, Brengelmann SD, Gielen J, Lehmann C, Wyen C, Birtel A, Fischer J, Gillor D, Koch S, Vehreschild JJ, Cornely OA, Fätkenheuer G. Liver involvement in HIV-infected patients diagnosed with syphilis. *Infection* 2012; 40, 5: 543–547

Klier J. Die Lues im Zeitalter der antiretroviralen Therapie (ART): Eine Analyse der Lues Fälle der Bonner HIV-Ambulanz von 2000-2010: Inaugural Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Hohen Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn. Bonn; 2014

Kofoed K, Gerstoft J, Mathiesen LR, Benfield T. Syphilis and human immunodeficiency virus (HIV)-1 coinfection: Influence on CD4 T-cell count, HIV-1 viral load, and treatment response. *Sex Transm Dis* 2006; 33, 3: 143–148

Kouyos RD, Hasse B, Calmy A, Cavassini M, Furrer H, Stöckle M, Vernazza PL, Bernasconi E, Weber R, Günthard HF, Aubert V, Battegay M, Bernasconi E, Böni J, Bucher HC, Burton-Jeangros C, Calmy A, Cavassini M, Dollenmaier G, Egger M, Elzi L, Fehr J, Fellay J, Furrer H, Fux CA, Gorgievski M, Günthard H, Haerry D, Hasse B, Hirsch HH, Hoffmann M, Hösli I, Kahlert C, Kaiser L, Keiser O, Klimkait T, Kouyos R, Kovari H, Ledergerber B, Martinetti G, Tejada BM de, Metzner K, Müller N, Nadal D, Nicca D, Pantaleo G, Rauch A, Regenass S, Rickenbach M, Rudin C, Schöni-Affolter F, Schmid P, Schüpbach J, Speck R, Tarr P, Trkola A, Vernazza P, Weber R, Yerly S. Increases in Condomless Sex in the Swiss HIV Cohort Study. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2, 2: ofv077

Mathur P, Zurlo J, Albright P, Crook T, Whitener C, Du P. Rising Syphilis Infection among Rural HIV-Infected Men who Routinely Received Risk-Reduction Counseling: New Challenges to HIV Prevention in Clinical Care. *J AIDS Clin Res* 2014; 5, 8: 1–6

Mayer KH, O'Cleirigh C, Skeer M, Covahey C, Leidolf E, Vanderwarker R, Safren SA. Which HIV-infected men who have sex with men in care are engaging in risky sex and acquiring sexually transmitted infections: Findings from a Boston community health centre. *Sex Transm Infect* 2010; 86, 1: 66–70

Nandwani R, Evans DT. Are you sure it's syphilis? A review of false positive serology. *Int J STD AIDS* 1995; 6, 4: 241–248

Pathela P, Braunstein SL, Schillinger JA, Shepard C, Sweeney M, Blank S. Men who have sex with men have a 140-fold higher risk for newly diagnosed HIV and syphilis compared with heterosexual men in New York City. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 58, 4: 408–416

Pratas AC, Goldschmidt P, Lebeaux D, Aguilar C, Ermak N, Benesty J, Charlier C, Benveniste E, Merabet L, Sedira N, Hope-Rapp E, Chaumeil C, Bodaghi B, Héron E, Sahel J-A, Errera M-H, Lortholary O. Increase in Ocular Syphilis Cases at Ophthalmologic Reference Center, France, 2012–2015. *Emerg Infect Dis* 2018; 24, 2: 193–200

RKI 2007. RKI-Ratgeber für Ärzte - Syphilis. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Syphilis.html;jsessionid=EA0C7048D420B99FE20A9104B954A5B9.2_cid290#doc2382636bodyText10 (Zugriffsdatum: 16.02.2018)

RKI. Syphilis in Deutschland im Jahr 2015: Weiterer verstärkter Anstieg von Syphilis-Infektionen bei Männern, die Sex mit Männern haben. *Epid Bull* 2016, 50: 547–564

RKI. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland, Stand Ende 2016. *Epid Bull* 2017; 47: 531–545

Rockstroh JK. HCV-Heilung auch bei HIV-Koinfektion. *MMW Fortschr Med* 2017; 159, Suppl 2: 56–60

Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, Corbelli GM, Estrada V, Geretti AM, Beloukas A, Asboe D, Viciano P, Gutiérrez F, Clotet B, Pradier C, Gerstoft J, Weber R, Westling K, Wandeler G, Prins JM, Rieger A, Stoeckle M, Kümmerle T, Bini T, Ammassari A, Gilson R, Krznaric I, Ristola M, Zangerle R, Handberg P, Antela A, Allan S, Phillips AN, Lundgren J. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA* 2016; 316, 2: 171–181

Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF, Rompalo AM, Augenbraun MH, Chiu M, Bolan G, Johnson SC, French P, Steen E, Radolf JD, Larsen S. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. The Syphilis and HIV Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337, 5: 307–314

Romanowski B, Sutherland R, Fick GH, Mooney D, Love EJ. Serologic response to treatment of infectious syphilis. *Ann Intern Med* 1991; 114, 12: 1005–1009

Ryom L, Boesecke C, Gisler V, Manzardo C, Rockstroh JK, Puoti M, Furrer H, Miro JM, Gatell JM, Pozniak A, Behrens G, Battegay M, Lundgren JD. Essentials from the 2015 European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons. *HIV Med* 2016; 17, 2: 83–88

Schmid GP. Approach to the patient with genital ulcer disease. *Med Clin North Am* 1990; 74, 6: 1559–1572

Seña AC, Wolff M, Martin DH, Behets F, van Damme K, Leone P, Langley C, McNeil L, Hook EW. Predictors of serological cure and Serofast State after treatment in HIV-negative persons with early syphilis. *Clin Infect Dis* 2011; 53, 11: 1092–1099

Solomon MM, Schechter M, Liu AY, McMahan VM, Guanira JV, Hance RJ, Chariyalertsak S, Mayer KH, Grant RM. The Safety of Tenofovir-Emtricitabine for HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) in Individuals With Active Hepatitis B. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 71, 3: 281–286

Thurnheer MC, Weber R, Toutous-Trellu L, Cavassini M, Elzi L, Schmid P, Bernasconi E, Christen AB, Zwahlen M, Furrer H. Occurrence, risk factors, diagnosis and treatment of syphilis in the prospective observational Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2010; 24, 12: 1907–1916

UNAIDS 2014. 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en.pdf (Zugriffsdatum: 07.05.2018)

Vanhommerig JW, Lambers FAE, Schinkel J, Geskus RB, Arends JE, van de Laar TJW, Lauw FN, Brinkman K, Gras L, Rijnders BJA, van der Meer JTM, Prins M, van der Meer JTM, Molenkamp R, Mutschelknauss M, Nobel HE, Reesink HW, Schinkel J, van der Valk M, van den Berk GEL, Brinkman K, Kwa D, van der Meche N, Toonen A, Vos D, van Broekhuizen M, Lauw FN, Mulder JW, Arends JE, van Kessel A, Kroon I de, Boonstra A, van der Ende ME, Hulleger S, Rijnders BJA, van de Laar TJW, Gras L, Smit C, Lambers FAE, Prins M, Vanhommerig JW, van der Veldt W. Risk Factors for Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men: A Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2, 3: ofv115

Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bulletin des médecins suisse* 2008; 89, 5: 165–169

Wang Z-S, Liu X-K, Li J. Serological response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73, 5: 1348–135

Weintrob AC, Gu W, Qin J, Robertson J, Ganeson A, Crum-Cianflone NF, Landrum ML, Wortmann GW, Follman D, Agan BK. Syphilis co-infection does not affect HIV disease progression. *Int J STD AIDS* 2010; 21, 1: 57–59

WHO 2016. WHO Guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249572/9789241549806-eng.pdf;jsessionid=624325A29ED30A7D09DE6BEFC3394644?sequence=1>
(Zugriffsdatum: 16.02.2018)

Wong W, Chaw JK, Kent CK, Klausner JD. Risk factors for early syphilis among gay and bisexual men seen in an STD clinic: San Francisco, 2002-2003. *Sex Transm Dis* 2005; 32, 7: 458–463

Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64, 3: 34–51

9. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Rockstroh für die Überlassung des Themas und die freundliche Begleitung und konstruktive Kritik, sowie bei Frau PD Dr. med. Schwarze-Zander für die hervorragende und motivierende Betreuung. Vielen Dank auch an die Mitarbeiter/-innen der Immunologischen Ambulanz und Herrn PD Dr. med. Wasmuth.

Besonders danken möchte ich Thies Petersen und meiner Familie, die mich während der Erarbeitung meiner Dissertation unterstützt haben und immer mit einem offenen Ohr und lieben Worten für mich da waren. Ich danke weiterhin herzlich Antonia Dietzfelbinger.